

Aus den Kliniken für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie
Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nachweis von Lymphknoten im Parametrium nach radikaler
vaginaler Trachelektomie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Arne Sikora
aus Rudolstadt

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. A. Schneider, M.P.H.

2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Ackermann

3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Hertel

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Epidemiologie.....	6
1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.3 Histologie.....	7
1.4 Symptomatik.....	8
1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung.....	8
1.6 Therapie des invasiven Zervixkarzinoms.....	10
1.6.1 Allgemeine Therapierichtlinien.....	10
1.6.2 Stadienadaptierte Therapie (nach 6).....	12
1.7 Endoskopische Operationsverfahren.....	13
1.7.1 Radikale vaginale Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie.....	13
1.7.1.1 Onkologische Sicherheit der RVT.....	15
1.7.1.2 Fertilität und Schwangerschaftsverläufe nach RVT.....	17
1.7.1.3 Komplikationen der RVT.....	20
1.7.1.4 Zusammenfassende Bewertung der RVT.....	20
1.7.2 Radikale abdominale Trachelektomie.....	20
2. Zielsetzung und Fragestellung.....	22
3. Material und Methode.....	23
3.1 Patientenpopulation.....	23
3.2 Statistische Auswertung.....	26
4. Ergebnisse.....	26
5. Diskussion.....	31
5.1 Häufigkeit der Parametrienbeteiligung in den frühinvasiven Stadien des Zervixkarzinoms.....	33
5.2 Ist die Entfernung einer 1 cm breiten Gewebsmanschette noch aktuell?.....	34
5.3 Die Resektion des Parametrium ist aus anatomischen Gründen inkonsequent.....	35
5.4 Zusammenfassende Bewertung der Empfehlung zur Parametrium-Resektion bei der RVT.....	35
6. Konzept zur uteruserhaltenden Operation ohne Parametrienresektion der frühinvasiven Stadien des Zervixkarzinoms.....	37
6.1 Re-Konisation oder einfache Trachelektomie?.....	40

7. Zusammenfassung	43
8. Literaturverzeichnis	45
9. Lebenslauf	52
10. Selbständigkeitserklärung	53
11. Danksagung	54

Abkürzungsverzeichnis

CK	Zervikalkanal
EVT	Einfache vaginale Trachelektomie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
LK	Lymphknoten
LNE	Lymphonodektomie
LSK	Laparoskopie
LVSI	lymphovascular space involvement, Lymphangiosis carcinom.
HE	Hysterektomie
HPV	humane Papillomaviren
PEK	Plattenepithelkarzinom
RAT	Radikale abdominale Trachelektomie
RVT	Radikale vaginale Trachelektomie
SN	Sentinel-Lymphknoten
SLNE	Sentinel-Lymphonodektomie
SSW	Schwangerschaftswoche
ZK	Zervixkarzinom

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Altersspezifische Inzidenz und Neuerkrankungen des Zervixkarzinoms in Deutschland

Abb. 2: Resektionslinien bei radikaler Trachelektomie und bei radikaler Hysterektomie

Abb. 3: Resektionslinien bei radikaler vaginaler Trachelektomie (RVT)

Abb. 4: Radikale vaginale Trachelektomie

Abb. 5: Schema der histopathologischen Aufarbeitung der Parametrien in Serienschnitten

Abb. 6: Lymphknoten im Parametrium mit Metastase, Cytokeratinimmunhistologie, 50x

Abb. 7: Lymphknoten im Parametrium nach RVT, Größe: 1,0mm, HE-Färbung, 50x

Abb. 8: Lymphknoten im Parametrium nach RVT, Größe: 2,17mm, HE-Färbung, 25x

Abb. 9: Parametriumdicke der Gruppen „Pat. ohne LK“ und „Pat. mit LK“

Tabelle 1: FIGO- und TNM-Einteilung des Zervixkarzinoms

Tabelle 2: Basisdaten unserer Studienpopulation vor RVT

Tabelle 3: Parameter der 8 „Patientinnen mit LK“ im Parametrium

Tabelle 4: Statistische Erfassung der kategorialen Daten der Gruppen „Patientinnen ohne/mit LK“

Tabelle 5: Statistische Erfassung (MW \pm SD, Median, Minimum, Maximum) der metrischen Variablen der Gruppen „Patientinnen ohne/mit LK“

Tabelle 6: Histopathologische Daten des Tumors der Patientin mit 1 positiven LK im Parametrium

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist nach dem Mammakarzinom weltweit die zweithäufigste bösartige Erkrankung der Frau. Weltweit erkranken pro Jahr ca. 500.000 Frauen am Zervixkarzinom, 350.000 sterben jährlich an diesem Karzinom (119).

In Deutschland erkranken 14,7 nicht hysterektomierte Frauen pro 100.000 pro Jahr am Zervixkarzinom. 7,1 / 100.000 Frauen sterben pro Jahr daran (88,89). Dies entspricht etwa 6500 Frauen, die jährlich in Deutschland am Zervixkarzinom erkranken und etwa 1500 Frauen, die infolge dieses Malignoms versterben (88,92,106).

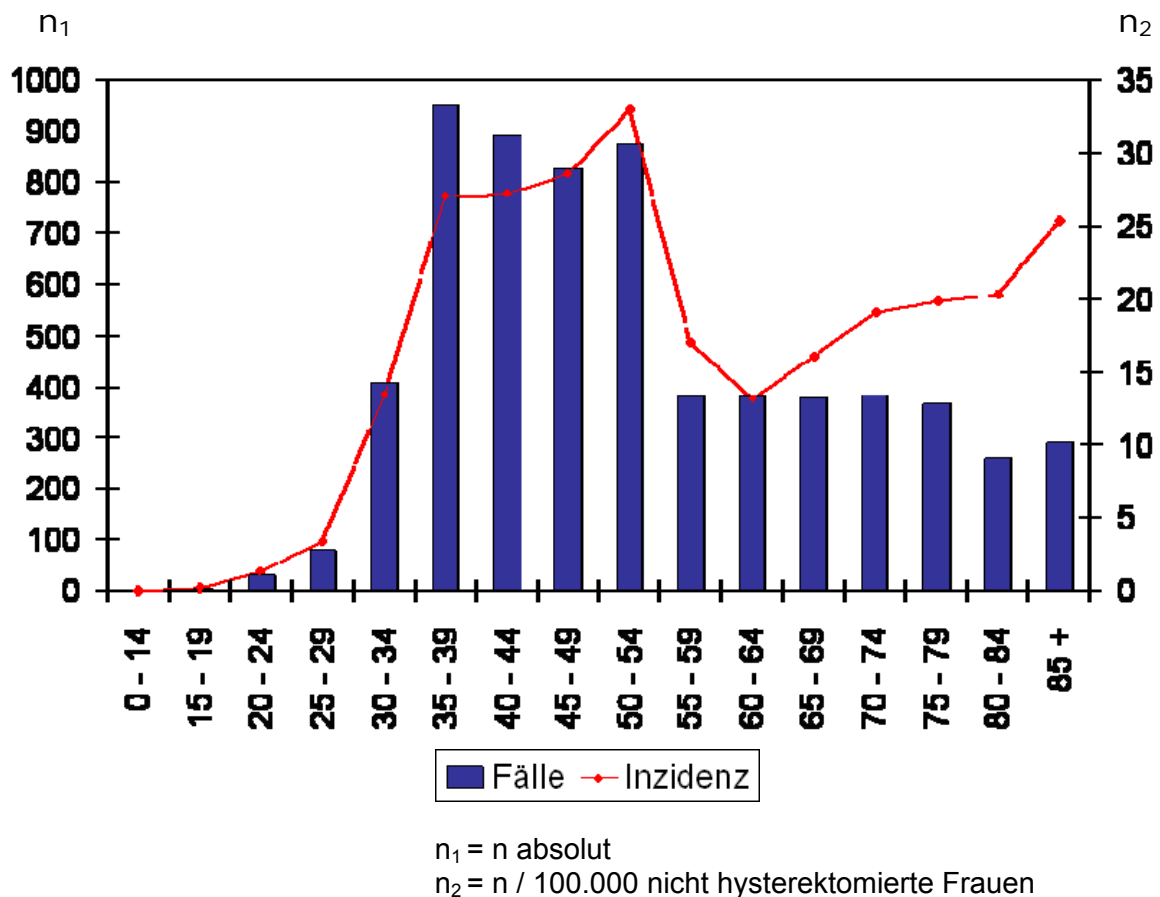


Abb. 1: Altersspezifische Inzidenz und Neuerkrankungen des Zervixkarzinoms in Deutschland (88)

Die Abbildung 1 verdeutlicht, dass ein drastischer Anstieg der Neuerkrankungen bereits ab dem 30. Lebensjahr beginnt und in der Gruppe der 35- bis 45-Jährigen die höchste Anzahl von Neuerkrankungen registriert wird (6,88,89). Das bedeutet, dass sich ein

großer Anteil der erkrankten Frauen in einem Alter befindet, in dem die generative Lebensphase noch nicht abgeschlossen ist.

Durch die Einführung der Vorsorgeuntersuchung im Jahre 1971 ist es in Deutschland zu einer deutlichen Abnahme von Inzidenz und Mortalität des ZK gekommen. In der Periode von 1970 bis 2000 ging die Inzidenz um 65 % und die Mortalität um 60 % zurück (89). Die seit 2006 zugelassene Impfung gegen die häufigsten High-risk-HPV-Typen wird zu einem weiteren starken Rückgang von Inzidenz und Mortalität führen (89).

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Maßgeblicher Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist die Infektion mit humanen Papillomaviren vom High-risk-Typ (64,89,91,92,121). So konnte in 99,8 % der entnommenen Biopsien von ZK die DNA von Papillomaviren nachgewiesen werden (11, 44,91,111).

HPV wirken u.a. auch an der Zervix als Karzinogene. Als Folge der Infektion entstehen im Bereich der Transformationszone der Zervix (Grenze zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel) aus sog. Reservezellen unreife und reife Metaplasien. Aus diesen wiederum können sich bei Persistenz der Infektion über Präkanzerosen (Dysplasie 3. Grades, Zervikale intraepitheliale Neoplasie 3. Grades) invasive Karzinome entwickeln (65,91,92). Normalerweise bewirkt ein gesundes Immunsystem eine spontane Ausheilung der viralen Infektion innerhalb weniger Monate. Zuvor nachgewiesene High-risk-HPV-Typen sind in 80 % der Fälle nach zwölf Monaten nicht mehr nachweisbar (41,51,118). Für die Entwicklung eines Karzinoms ist jedoch die Persistenz der HPV-Infektion entscheidend. Diese wird hauptsächlich durch folgende Risikofaktoren hervorgerufen: Andere genitale Infektionen (Chlamydien, Herpes simplex Virus Typ 2), Langzeitanwendung oraler Kontrazeptiva, Rauchen, Immunsuppression, niedriger sozioökonomischer Status und junges Alter (92,121).

1.3 Histologie

Die Mehrzahl der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die nochmals in verhornende und nicht verhornende Karzinome unterteilt werden. Der Anteil der Adenokarzinome hat sich in den letzten 25 Jahren bis zu 30 % erhöht (6, 85,94). Es ist umstritten, ob die Prognose der Adenokarzinome ungünstiger als die der Plattenepithelkarzinome

ist (13,93). Adenosquamöse Karzinome machen etwa 2 – 3 % der Zervixkarzinome aus. Eine Sonderform ist das neuroendokrine Karzinom (ca.11%), das eine besonders schlechte Prognose hat.

1.4 Symptomatik

In den Frühstadien verläuft das ZK häufig symptomlos oder äußert sich durch zyklusunabhängige Blutungen, Blutungen nach der Menopause oder Kontaktblutungen. Bei fortgeschrittenem Tumorwachstum stehen Ausfluss durch nekrotischen Tumorzerfall und Schmerzen in der Flanke und im Bereich der Nieren infolge Obstruktion der Harnwege im Vordergrund. Bei Tumoreinbruch in Blase oder Rektum treten Makrohämaturie bzw. blutige Stühle auf. Die Kompression des Plexus lumbosacralis geht mit Schmerzen im Becken und der Kreuzbeinregion einher (72).

1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung

Die zytologische Untersuchung von Abstrichen der Ekto- und Endozervix dient vorrangig der Diagnostik von Präkanzerosen, nicht aber von invasiven Karzinomen. Infolge von Blutbeimengung und Tumornekrose sind bei < 30% der Frauen mit invasivem ZK Tumorzellen im zytologischen Abstrich sicher nachweisbar. Daher ist die Kolposkopie mit gezielter Biopsie die entscheidende Methode zur Diagnostik des invasiven ZK (53,89). Erst wenn bei dringendem klinischen Verdacht auf ein invasives Karzinom die Probeentnahme mit Zervixabrasio kein eindeutiges histologisches Ergebnis ergibt, muss eine diagnostische Konisation durchgeführt werden (53). Dabei ist darauf zu achten, dass nicht durch das Karzinom hindurch geschnitten wird.

Das Staging erfolgt beim Zervixkarzinom ab Stadium IB nach Übereinkunft der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) immer noch allein klinisch-diagnostisch. Dabei berücksichtigt die Stadieneinteilung nach FIGO nicht

- den Lymphknotenstatus
- den Befall von Blasen- und/oder Rektumwand und
- die intraabdominale Tumoraussaat

Lt. deutscher S2k-Leitlinie (6) gehören zur Beurteilung der Tumorausbreitung die Inspektion von Scheide und Portio nach Spiegeleinstellung, die bimanuelle vaginale und

rektovaginale Untersuchung mit Beurteilung der Ligg. cardinalia (seitliche Parametrien) und der Ligg. sacrouterina.

Die bimanuelle Tastuntersuchung unterliegt jedoch zum einen einer hohen Variabilität in Abhängigkeit von der individuellen Erfahrung des Untersuchers und zum anderen einer ca. 25 % igen Über- und Unterschätzung im FIGO-Stadium IB und IIB (55,111).

Die Bedeutung von MRT, CT und PET für die prätherapeutische Stadien- und LK-Beurteilung ist derzeit gering und wird kontrovers diskutiert (40,43,46,68,79,95,97).

Auf Grund dieser Unzulänglichkeiten besteht beim klinischen Staging nach FIGO die Gefahr der fehlerhaften Festlegung der Tumorausbreitung und daraus resultierend eine mögliche Über- oder Untertherapie. Daher wird in praxi zunehmend die prätherapeutische laparoskopische Evaluation der Tumorausbreitung und des LK-Status eingesetzt. Nur auf der Grundlage der laparoskopischen Befunde kann eine individuelle Therapieplanung (z.B. Operation oder Radio-Chemotherapie) vorgenommen werden (2,4,40,42,50,90).

Die klinisch basierte Stadieneinteilung nach FIGO wird durch die postoperative Klassifizierung des Zervixkarzinoms auf der Grundlage der chirurgisch pathologischen Befunde nach der TNM-Klassifikation ergänzt. Tab. 1 zeigt die FIGO- und die TNM-Einteilung des Zervixkarzinoms (117).

Tabelle 1: FIGO- und TNM-Einteilung des Zervixkarzinoms (117)

FIGO	TNM	Erläuterung
	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
0	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Karzinom begrenzt auf den Uterus
IA	T1a	Mikroinvasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert

IA1	T1a1	Invasionstiefe max. 3 mm und Oberflächenausdehnung max. 7 mm
IA2	T1a2	Invasionstiefe 3 – 5 mm und Oberflächenausdehnung max. 7 mm
IB	T1b	Klinisch sichtbare Läsion oder mikroskopische Ausdehnung größer als IA
IB1	T1b1	Klinisch sichtbare Läsion, nicht größer als 4 cm
IB2	T1b2	Klinisch sichtbare Läsion, größer als 4 cm
II	T2	Uterus ist überschritten, Beckenwand und unteres Drittel der Vagina nicht erreicht
IIA	T2a	Ohne Infiltration des Parametriums
IIB	T2b	Mit Infiltration des Parametriums
III	T3	Befall der Parametrien bis zur Beckenwand und/oder Befall des unteren Drittels der Vagina und/oder Hydronephrose oder stumme Niere
IIIA	T3a	Befall des unteren Drittels der Vagina
IIIB	T3b	Befall der Parametrien bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder stumme Niere
IVA	T4	Infiltration von Blasen- und/oder Rektumschleimhaut und/oder Tumor überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
IVB	M1	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens

1.6 Therapie des invasiven Zervixkarzinoms

1.6.1 Allgemeine Therapierichtlinien

Die Therapie des invasiven ZK erfolgt stadienabhängig. Für die Behandlung der Frühstadien (FIGO IA1-IIB) stellt die radikale abdominale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie den Grundpfeiler dar. Bei fortgeschrittenen Stadien ist die primäre simultane Radio-Chemotherapie die Therapie der Wahl (6). Eine alleinige postoperative Bestrahlung führt nicht zur Verbesserung der Überlebensrate. Sie reduziert lediglich das Lokalrezidivrisiko (6). In den Stadien IB2 und II führen Operation bzw. simultane Radio-Chemotherapie zu vergleichbaren Heilungsergebnissen bei unterschiedlichen Nebenwirkungsmustern. Eine Kombination von primärer Operation und anschließender Radio-Chemotherapie verbessert das Überleben nicht, erhöht aber signifikant die Komplikationsrate (6). Eine solche Kombination sollte nur erfolgen, wenn nach radikaler HE die histologische Untersuchung wider Erwarten ein entsprechendes Ergebnis (R1-Resektion, positive Lymphknoten, Hämangiosis carcinomatosa) ergibt. Entscheidend ist

also die richtige Indikationsstellung. Es sollte nur operiert werden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass postoperativ keine adjuvante Radio-Chemotherapie erforderlich ist.

Bei der radikalen HE werden Uterus mit Parametrien, Scheidenmanschette und Parakolpium entfernt (Abb. 2). Die entsprechenden Operationen wurden vor über 110 Jahren von SCHAUTA (vaginale radikale HE) (87) und WERTHEIM (abdominale radikale HE) (115) entwickelt. In den ersten 50 Jahren des vorigen Jahrhunderts wurde überwiegend die vaginale Radikaloperation nach Schauta durchgeführt, da das Infektionsrisiko mit Entwicklung einer Peritonitis gegenüber dem abdominalen Vorgehen erheblich geringer war. Mit zunehmender Erfahrung wurde jedoch klar, dass bereits im FIGO-Stadium I zwischen 10 und 30 % pelvine Lymphknotenmetastasen zu erwarten sind, so dass eine systemische Lymphonodektomie durchgeführt werden sollte (61). Da die LNE aber nur abdominal möglich war, verlor die Schauta-Operation an Bedeutung. Seit über 50 Jahren ist daher die abdominale Radikaloperation mit pelviner (ggf. auch paraaortaler) LNE das Standardverfahren zur Behandlung von Frauen mit operablem ZK.

Die Radikalität der HE richtet sich nach Größe und Ausbreitung des Tumors und unterscheidet sich in der Ausdehnung der Resektion von Parametrium, Scheidenmanschette und Parakolpium. Nach Piver (74) wird die Radikalität in fünf Typ-Klassen eingeteilt. In praxi werden der Typ II (entspricht in der Radikalität der Originalmethode von Wertheim bzw. Schauta, wobei die Hälfte der Parametrien entfernt wird) und der Typ III (Absetzen des gesamten Parametrium an der Beckenwand, entspricht der Operation nach Mackenrodt-Latzko-Meigs) angewendet. Die Resektionslinien der Typ II- und Typ III-Operation sind in Abbildung 2 dargestellt.

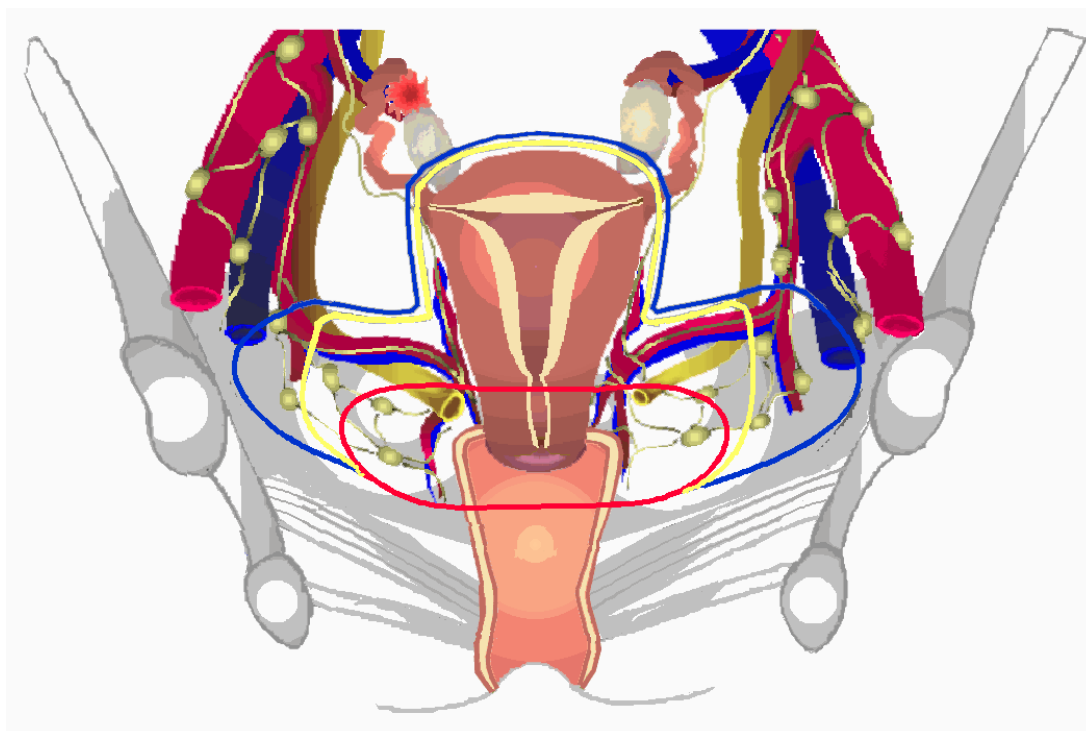


Abb. 2: Resektionslinien bei radikaler Trachelektomie und bei radikaler Hysterektomie

rot: radikale Trachelektomie

gelb: radikale HE Typ Piver II (OP nach Wertheim bzw. Schauta)

blau: radikale HE Typ Piver III (OP nach Mackenrodt-Latzko-Meigs bzw. Schauta-Amreich)

Die LNE dient dem exakten Staging und damit der Indikationsstellung zur adjuvanten Therapie. Um die Morbidität durch die systematische pelvine/paraaortale LNE zu reduzieren, wird bei Karzinomen bis Stadium IB2 zunehmend das Sentinel-Konzept angewendet. Nach Injektion von Farbstoff (Patentblau) und/oder Technetium liegt die Nachweisrate der Sentinel-Lymphknoten bei 96 %. Die Sensitivität bei Tumoren < 2 cm wird mit 95 % und der negative Vorhersagewert mit 98 % angegeben (5).

1.6.2 Stadienadaptierte Therapie (nach 6)

FIGO-Stadium IA1 (Invasionstiefe < 3 mm, Oberflächenausdehnung ≤ 7 mm)

Bei Kinderwunsch ist die Konisation mit Zervixkürettage die Methode der Wahl. Bei abgeschlossener Familienplanung wird die einfache HE empfohlen.

FIGO-Stadium IA1 L1 / IA2 (Invasionstiefe 3 – 5 mm, Oberflächenausdehnung – 7 mm)

Eingeschränkt radikale HE (Piver I/II) mit pelviner LNE.

FIGO-Stadium IB/IIA/IIB

Radikale HE mit pelviner/paraaortaler LNE. In Abhängigkeit von Tumorgröße und Ausdehnung zunehmende Radikalität (Piver II/III). Alternativ ab Stadium IB2 primäre Radiochemotherapie

FIGO-Stadium III/IV

Primäre Radio-Chemotherapie.

1.7 Endoskopische Operationsverfahren

Fortschritte in der Elektronik- und Datenverarbeitung sowie bei optischen Systemen ermöglichten in den letzten 20 Jahren die Weiterentwicklung der LSK. Dies führte auch bei der Therapie von Frauen mit Zervixkarzinom zur Entwicklung neuer Operationsverfahren. Heute erlaubt die moderne LSK neben der endoskopischen Exploration der intraperitonealen Ausdehnung des Karzinoms oder des Befalls von Blase und Rektum auch die laparoskopische pelvine und paraaortale LNE. Letztere war Voraussetzung für die Renaissance der vaginalen radikalen Hysterektomie nach Schauta, indem nun das Manko der Schauta-Operation – nämlich die fehlende LNE – durch die laparoskopische LNE ausgeglichen werden konnte.

1.7.1 Radikale vaginale Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphonodektomie

Mehr als 25% der am ZK erkrankten Frauen sind unter 40 Jahren alt (Abb.1) (88,103,114). Viele von ihnen haben ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen, so dass der Wunsch nach einer uteruserhaltenden Operation besteht. Bei der Suche nach einem Verfahren, das einerseits diesem Wunsch Rechnung trägt und andererseits keine Risiken quo ad vitam in sich trägt, entwickelte DARGENT in den 1980er Jahren auf der Grundlage der erweiterten Möglichkeiten der LSK für Patientinnen mit frühinvasivem ZK und Kinderwunsch ein laparoskopisch assistiertes vaginales Operationsverfahren, bei dem innerer Muttermund und Corpus uteri erhalten bleiben (25). Dies ist die sog. radikale vaginale Trachelektomie (RVT).

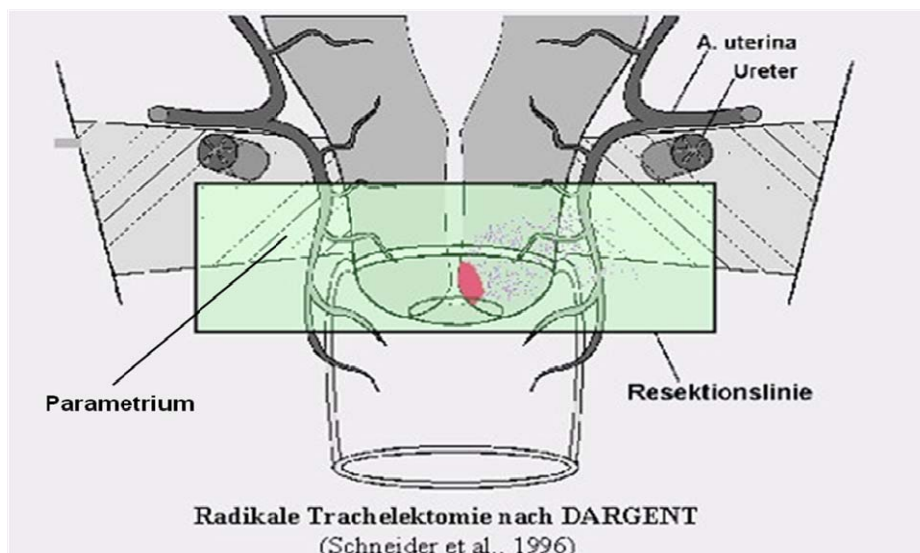


Abb. 3: Resektionslinien bei radikaler vaginaler Trachelektomie (RVT)

Die RVT besteht aus zwei prinzipiell unterschiedlichen Abschnitten, dem laparoskopischen und dem vaginalen Teil.

Die Operation beginnt mit der laparoskopischen Inspektion des Abdominalraumes und der pelvinen LNE, ggf. einschließlich der Sentinel-Lymphonodektomie. Ist die Schnellschnittuntersuchung der (SN)LK negativ, erfolgt anschließend die RVT (Abb.3 und 4).

Nach Mobilisierung einer etwa 1 – 2 cm langen Scheidenmanschette sowie der Harnblase werden die paravesikalen Räume eröffnet und die Blasenpfeiler dargestellt. Nach Aufsuchen der Ureteren wird der untere Anteil des zervixnahen parametranen Gewebes reseziert.

Die Zervix wird kaudal des inneren Muttermundes abgesetzt. Die Länge des verbleibenden Zervikalkanals soll ca. 10 – 15 mm betragen (Abb. 4). Um den Isthmus wird anschließend eine permanente Cerclage (nicht resorbierbarer Faden) gelegt, um bei eingetretener Schwangerschaft den Verschluss der Restzervix zu unterstützen. Die Vernähung der Scheide mit der Restzervix beendet die Operation. Eine mögliche Entbindung muss per sectionem erfolgen.

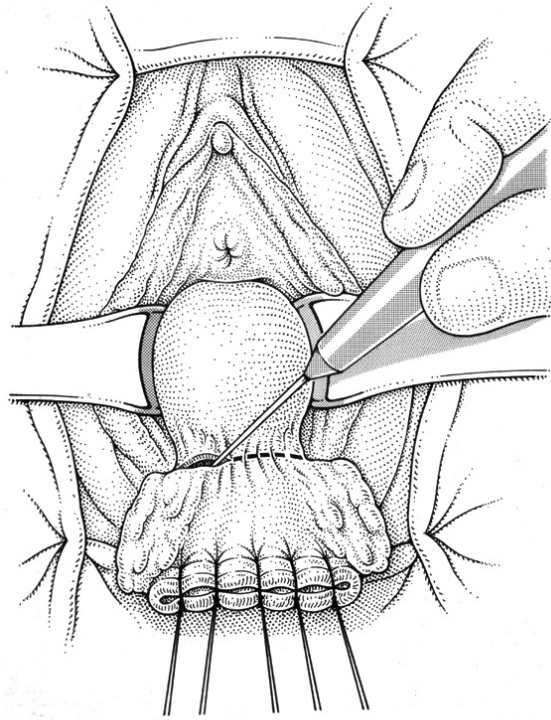


Abb.4: Radikale vaginale Trachelektomie

Indikationen für die RVT mit laparoskopischer pelviner LNE sind:

- Frauen mit Kinderwunsch
- Stadium IA1 mit Lymphangiosis (L1)
- Stadium IA2
- Stadium IB1 Tumordurchmesser ≤ 2 cm
- Tumorfremie Lymphknoten
- Keine Hämangiosis carcinomatosa (V1)
- Keine neuroendokrine Differenzierung des Tumors

1.7.1.1 Onkologische Sicherheit der RVT

Nachdem zunächst zur RVT nur Studien mit kleinen Fallzahlen oder Kasuistiken veröffentlicht wurden, liegen seit einigen Jahren die Ergebnisse von umfangreichen Studien und Metaanalysen vor, die eine Beurteilung der onkologischen Sicherheit der RVT erlauben.

Rob et al. (82) berichten in einem Review über 618 Frauen aus 10 Studien der Jahre 1994 - 2009, die sich einer RVT unterzogen hatten. Insgesamt wird die Rezidivhäufigkeit mit 4,7 % und die Mortalität mit 3,0 % angegeben. Ein Vergleich der Rezidivrate bei Tumoren < 2 cm ($12/409 = 2,9\%$) mit Tumoren > 2 cm ($11/53 = 20,8\%$) ergibt ein 7 fach erhöhtes Rezidivrisiko bei Tumoren > 2 cm. Die Autoren schlussfolgern, dass die RVT bei Tumoren bis 2 cm eine onkologisch sichere Operation ist und gegenwärtig den Standard für eine fertilitätserhaltende Operation bei ZK bis 2 cm Größe darstellt. Bei Karzinomen > 2 cm wird die RVT als riskanter Eingriff eingestuft.

Gien und Covens (31) berichten über die onkologischen Ergebnisse einer Metaanalyse von 700 Frauen, bei denen bis Oktober 2009 eine RVT durchgeführt wurde. Die Rezidivrate wird in den ausgewerteten Studien mit 4,2 - 5,3% und die Mortalität mit 2,5-3,2% angegeben. Sie weisen damit keinen signifikanten Unterschied zu historischen Ergebnissen nach radikaler Hysterektomie auf. Die Autoren resümieren, dass die RVT eine sichere und praktikable Operation für Patientinnen mit ZK < 2 cm ist.

Marchiole et al. (59) zeigten in einer vergleichenden Fallserie retrospektiv die onkologischen Ergebnisse von 118 Patientinnen nach RVT und denen von 139 Frauen nach laparoskopisch assistierter vaginaler radikaler Hysterektomie in den Stadien I bis IIA. Nach einem mittleren follow-up von 95 bzw. 113 Monaten betrug das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 95,5 % bzw. 95 % sowie das 5-Jahres-Gesamtüberleben 94,7 % bzw. 95 %. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die RVT eine onkologisch sichere Behandlung für Patientinnen mit ZK bis 2 cm Durchmesser darstellt.

Milliken und Shepherd (62) veröffentlichten eine Metaanalyse über mehr als 900 weltweit bis 2008 durchgeführte RVT. Insgesamt traten 31 (4 %) Rezidive und 16 (2 %) Todesfälle auf. Die Autoren sehen die RVT onkologisch als sicher an, wenn sie in ausgewiesenen Zentren durchgeführt werden.

Diaz et al. (26) verglichen in einer retrospektiven Fallkontrollstudie das onkologische Ergebnis der RVT mit den Ergebnissen nach radikaler HE bei Patientinnen im Stadium IB1. 40 Frauen nach RVT wurden mit 110 Frauen nach radikaler HE verglichen. Das mediane follow-up wird mit 44 Monaten angegeben. Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate betrug 96 % für die RVT versus 86 % in der HE-Gruppe (n.s.). Auch diese

Publikation zeigt die onkologische Gleichwertigkeit beider Operationsverfahren beim frühen ZK.

Eine ähnliche Analyse veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Beiner et al. (9). Sie verglich 90 Patientinnen nach RVT mit einer gematchten Gruppe nach radikaler HE. Bei 68 % der Patientinnen lag eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1) vor. Nach einem mittleren follow-up von 51 und 58 Monaten wurden fünf Rezidive nach RVT und ein Rezidiv nach radikaler HE registriert. Das resultierende rezidivfreie 5-Jahres-Überleben betrug 95 % bzw. 100 %. Die Gesamtüberlebensraten lagen bei 99 % und 100 % (n.s.). Damit sehen die Autoren die RVT als Operation der Wahl bei Patientinnen mit einem frühinvasiven ZK und Kinderwunsch an.

Hertel et al. (38) konnten nach Auswertung der prospektiven „Uterus 6“-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie nachweisen, dass nach RVT eine gute onkologische Sicherheit zu erwarten ist, die vergleichbar ist mit der nach radikaler HE. 100 Patientinnen kamen zur Auswertung (TNM-Stadium: pT1a1L1: n = 18, pT1a2: n = 21, pT1b1 < 2 cm: n = 69). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 36 (2 – 130) Monaten traten 5 (4,6 %) Rezidive auf. Die rezidivfreie Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 95 %. Die Gesamtüberlebensrate liegt bei 98 %. Von den fünf Frauen mit Rezidiven hatten drei ein Adenokarzinom, so dass nach Ansicht der Autoren zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Indikation zur RVT bei diesem Tumortyp sehr eng gestellt werden sollte.

1.7.1.2 Fertilität und Schwangerschaftsverläufe nach RVT

Der Erhalt der Fertilität war die primäre Intention bei der Entwicklung der RVT. Es galt den Nachweis zu erbringen, dass nach weitgehender Resektion der Zervix Schwangerschaften möglich sind und ein akzeptabler Prozentsatz gesunder Kinder geboren wird.

Bei der Bewertung der Fertilität nach RVT müssen zwei Fakten berücksichtigt werden:

1. In Deutschland sind 15 % der nicht selektierten Frauen infertil (34)
2. Alle operativen Eingriffe an der Zervix bedingen erhöhte Raten an vorzeitigem Blasensprung und Frühgeburtlichkeit (47). Die Rate an Frühgeburtlichkeit ist nach Konisation signifikant erhöht (relatives Risiko 1,5). Ab einer Konustiefe von 10 mm und einem Konusvolumen von 6 cm³ beträgt das relative Risiko für eine Frühgeburt bereits 2,6 sowie ab 12 mm Konustiefe 3,05 (53,54).

Rob und Mitarb. (82) werteten in der bereits zitierten Metaanalyse die Daten von 618 Frauen nach RVT aus 10 Zentren aus. Es traten 300 Schwangerschaften ein, die zu 186 (62%) Geburten führten, davon 34 (18,2%) Geburten vor der 32.SSW und 51 (27,4%) Geburten zwischen der 32. und 36. SSW. Somit wurden 54% der Kinder ab der 37. SSW geboren. Die Verlustrate im 1. Trimester lag infolge Spontanaborten, Extrauteringraviditäten und therapeutischen Abbrüchen bei 22,7% (68 Fälle). Dies ist vergleichbar mit der Rate in der Normalbevölkerung gleichen Alters. Im 2. Trimenon betrug die Abortrate 9,7% (29 Fälle). Als Grund wurde die aufsteigende Infektion mit vorzeitigem Blasensprung ermittelt.

Gien und Covens (31) berichten in einer Metaanalyse über 250 Schwangerschaften nach RVT. Bei 40% der Schwangeren kam es zur Geburt am Termin (>37.SSW). Die Frühgeburtenrate (<37. SSW) lag insgesamt bei 28%. Vor der 32.SSW wurden 12% der Kinder geboren. Die Abortrate im 1. Trimenon wird in den ausgewerteten Studien mit 16-20% und die Rate an Spätaborten mit 8-10% angegeben.

Die Metaanalyse von Milliken und Shepherd (62) ergab nach 900 Trachelektomien über 300 Schwangerschaften, aus denen 196 Lebendgeburten hervorgingen. Die Frühgeburtlichkeit unterhalb der 32. SSW betrug 10 %.

Boss et al. (12) veröffentlichten eine weitere Metaanalyse von 355 Patientinnen nach RVT. Bei 70 % der Frauen mit Kinderwunsch traten zum Teil mehrfach Schwangerschaften ein. Von 161 Schwangerschaften waren 49 % Termingeburten. Die Spätabortrate betrug 8 %.

Bei Shepherd et al. (96) wurden von 50 Patientinnen mit Kinderwunsch 26 (52 %) spontan schwanger. 7 Frauen (27%) wurden vor der 32. SSW entbunden.

79 Frauen aus der „Uterus 6“-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie hatten Kinderwunsch. Bei 9 (11 %) dieser Patientinnen kam es trotz dringenden Kinderwunsches (> als 1 Jahr) zu keiner Schwangerschaft. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 36 (2 – 130) Monaten traten 21/79 (27 %) Schwangerschaften ein. 16 gesunde Kinder wurden zwischen der 26. und 40. SSW geboren. Die Früh- und Spätabortrate beträgt 14 % (38).

Plante et al. (76) berichten über geburtshilfliche Ergebnisse nach 72 RVT. 31 Patientinnen (43 %) wurden schwanger. Die Abortrate betrug 20 %. 72 % der Schwangerschaften erreichten das letzte Trimenon.

Beiner et al. (10) berichten in einer Metaanalyse über 487 Patientinnen nach RVT. Von diesen wurden 208 Frauen schwanger. Die Rate an Fehlgeburten im 1. Trimenon lag bei 18 % und ist damit vergleichbar mit der „natürlichen“ Fehlgeburtsrate. Die Rate an Aborten im 2. Trimenon betrug 10 % und die Rate an Frühgeburten (< 37. SSW) 20 %. 38% der Kinder wurden nach der 37.SSW geboren. Insgesamt betrug die Rate an Lebendgeburten 64 %.

In allen Arbeiten zeigt sich das erhöhte Risiko für Spätabort und Frühgeburtslichkeit. Wegen der operativ bedingten erheblichen Verkürzung der Zervix kommt es häufig zur aufsteigenden Infektion mit vorzeitigem Blasensprung und Amnioninfektion. Dagegen ist das mechanische Problem einer alleinigen Zervixinsuffizienz auch infolge der Cerclage wahrscheinlich weniger wichtig. Somit ist jede Schwangerschaft nach RVT als Risikoschwangerschaft einzustufen. Erfolgt eine entsprechende intensive Betreuung, kann davon ausgegangen werden, dass 57 – 70 % der Frauen im 3. Trimenon entbunden werden (76,102).

1.7.1.3 Komplikationen der RVT

Bei einer RVT sind grundsätzlich alle Komplikationen einer vaginalen radikalen HE möglich, so dass Erfahrungen mit der Schauta-Operation Voraussetzung für die Durchführung einer RVT sind. Die schwierigsten Operationsschritte sind die Eröffnung der paravesikalen Räume mit Darstellung der Blasenpfeiler, das Aufsuchen der Ureteren und der Aa. uterinae sowie die Darstellung und Resektion der Parametrien. Diese Operationsschritte können obendrein erschwert sein, da es sich häufig um Nulligravidae mit enger Scheide handelt und bei Zustand nach Konisation durch begleitende Entzündung das parauterine und paravaginale Gewebe vernarbt sein kann.

Zusätzlich sind die negativen Langzeitfolgen der RVT zu beachten (3,17,31):

Blutungsstörungen (17 %), Amenorrhoe (7 %), Dysmenorrhoe (24 %), Stenosierung des CK (10-15 %), Probleme mit der Cerclage (14 %), Ausfluss (10 %), Dyspareunie und sexuelle Inaktivität.

1.7.1.4 Zusammenfassende Bewertung der RVT

Die operativen und onkologischen Daten belegen, dass die RVT bei klarer Indikationsstellung und operativer Erfahrung sicher durchführbar ist und im Vergleich zur radikalen HE eine gleiche onkologische Sicherheit aufweist.

Die erzielten Schwangerschaftsraten und Geburtsergebnisse sind akzeptabel und rechtfertigen das Konzept der RVT. In allen Arbeiten zeigt sich das erhöhte Risiko für Spätabort und Frühgeburtslichkeit. Jede Schwangerschaft nach RVT ist als Risikoschwangerschaft einzustufen und intensiv zu betreuen.

1.7.2 Radikale abdominale Trachelektomie

Die operative Alternative zur RVT ist die radikale abdominale Trachelektomie. Sie wurde 1997 von Smith et al. beschrieben (101). Diese Operation beruht im Wesentlichen auf den gleichen Operationsschritten wie bei der abdominalen radikalen HE. Da einerseits für die RVT Erfahrungen mit der Schauta-Operation unbedingte Voraussetzung sind und andererseits gegenwärtig nur an wenigen Zentren Operateure arbeiten, die diese vaginale Radikaloperation beherrschen, wird die RAT überwiegend von Operateuren mit fehlender vaginaler Operationserfahrung durchgeführt.

Längere Zeit existierten nur Publikationen über geringe Patientenzahlen nach RAT. So berichten Ungar et al. (109) über 30 Patientinnen, Abu-Rustum et al. (1) über 22 Patientinnen, Cibula et al. (20) über 21 Patientinnen, Pajera et al. (70) über 15 Patientinnen und Olawaiye et al. (68) über 10 Patientinnen. Erst im Jahre 2009 publizierten Nishio et al. (67) ihre Erfahrungen mit 61 Patientinnen nach RAT.

Rob et al. (82) haben in einer Metanalyse die Daten von 147 Patientinnen mit RAT aus diesen 6 Studien ausgewertet. Das onkologische Ergebnis nach RAT wird mit 7 Rezidiven als gut bewertet. Bei Tumoren < 2 cm betrug die Rezidivrate 1,9% gegenüber 20% bei Tumoren > 2 cm. Diese Proportionen sind vergleichbar mit denen nach RVT. Damit wird deutlich, dass auch die RAT bei Tumoren > 2 cm eine risikoreiche Operation hinsichtlich der onkologischen Sicherheit ist. Die Mortalität wird mit 0% angegeben, wobei anzumerken ist, dass in 2 Studien mit 61 Patientinnen (67) bzw. 17 Patientinnen (20) keine Angaben zum Überleben gemacht werden. Die Schwangerschaftsrate nach RAT betrug 15,5%.

Einstein et al. (28) analysierten die chirurgischen und histopathologischen Ergebnisse nach RVT und RAT. Von insgesamt 43 Patientinnen wurde die RVT 28 x (65 %) und die RAT 15 x (35 %) durchgeführt. Die Rate der Lymphangiainvasion, der Blutverlust, die Operationszeit, die Anzahl der entfernten pelvinen LK und die postoperativen Komplikationen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant. Die Länge der Parametrien betrug auf vaginalem Weg durchschnittlich 1,45 cm im Vergleich zu 3,97 cm auf abdominalem Weg (signifikant). In keinem Präparat nach RVT fanden sich LK im Parametrium, aber in 57,3 % bei abdominalem Zugang. Dies dürfte auf den signifikanten Unterschied in der Länge des resezierten Parametriums zurückzuführen sein.

Nach den vorliegenden Berichten ist die onkologische Sicherheit der RAT mit der nach RVT vergleichbar, während die Schwangerschaftsraten nach RAT schlecht sind. Als Gründe werden Adhäsionen infolge der Laparotomie und die Minderdurchblutung von Uterus und Tuben vermutet, da bei der „klassischen“ RAT die Aa. uterinae abgesetzt werden, während sie bei der RVT erhalten bleiben. Als weiterer Grund wird eine Störung der nervalen Versorgung von Uterus und Tuben infolge der größeren Radikalität der Parametrienresektion bei der RAT diskutiert (82).

Nach heutigem Kenntnisstand scheint die RAT keine gleichwertige Alternative für Patientinnen mit dem Indikationsspektrum für eine Trachelektomie zu sein. Möglicherweise ist sie bei Kontraindikation für das vaginale Vorgehen (z.B. besonders enge Scheide) eine Alternative.

Der Vollständigkeit halber sei darauf verwiesen, dass die laparoskopische abdominale radikale Trachelektomie (20) sowie ein roboterassistiertes laparoskopisches Vorgehen (18,71,79) beschrieben wurden. Diese Operationen befinden sich gegenwärtig noch in der Erprobungsphase und könnten möglicherweise eine Alternative für vaginal ungeübte Operateure sein.

2. Zielsetzung und Fragestellung

Die Intention von Dargent und das vorrangige Ziel der uteruserhaltenden Operation des frühinvasiven ZK war und ist es, jungen betroffenen Frauen zu ermöglichen, gesunde Kinder zu bekommen - bei hoher onkologischer Sicherheit.

Wir stellten daher Überlegungen an, ob eine weitere Reduzierung der Radikalität bei der Operation des frühinvasiven ZK möglich ist. In diesem Zusammenhang sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind in den bei der RVT entfernten Parametrien LK nachweisbar?
2. Wenn ja, wie viele LK werden pro Patientin gefunden? Wie groß sind die LK?
3. Bestehen Unterschiede bei Patientinnen mit versus ohne LK?
4. Gibt es Kriterien, die präoperativ eine Selektion der Patientinnen erlaubt, bei denen der Verzicht auf die Resektion der Parametrien möglich erscheint?

Um diese Fragen beantworten zu können, sollten an Hand der Operationspräparate von 112 Patientinnen nach RVT die entfernten Parametrien auf das Vorhandensein von LK untersucht werden. Beim Nachweis von LK sollte geklärt werden, in welchen Parametern sich die Gruppe „Patientinnen mit LK im Parametrium“ von der Gruppe „Patientinnen ohne LK im Parametrium“ unterscheidet und ob Kriterien vorliegen, die es denkbar erscheinen lassen, an Stelle der RVT eine Re-Konisation oder eine EVT durchzuführen. Sollten unsere Untersuchungsergebnisse und eine Literaturrecherche ergeben, dass der Verzicht auf eine Parametrienresektion - also eine Re-Konisation oder EVT - mög-

lich erscheint, wollten wir ein Konzept zur uteruserhaltenden Operation ohne Parametrienresektion erarbeiten, das Grundlage für prospektive Studien zur Überprüfung der onkologischen Sicherheit und der Schwangerschaftsergebnisse nach dieser reduzierten Radikalität sein soll.

3. Material und Methode

3.1 Patientenpopulation

Zwischen Juni 2004 und April 2009 wurde an den Frauenkliniken der Charité (Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte) bei 112 Patientinnen mit Zervixkarzinom die RVT durchgeführt. Die Basisdaten dieser Patientinnen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Basisdaten unserer Studienpopulation vor RVT

Patientinnen	n = 112
Alter	32,43 (± 4,48)
FIGO-Stadium	total n = 112 (100%)
IA1L1	14 (12,5 %)
IA2	21 (18,8 %)
IB1	77 (68,8 %)
Grading	total n = 112 (100 %)
G1	18 (16,1 %)
G2	77 (68,8 %)
G3	17 (15,1 %)
Lymphangiosis	total n = 112 (100 %)
mit	34 (30,4 %)
ohne	78 (69,6 %)
Histologischer Typ	total n = 112 (100%)
Plattenepithelkarzinom	82 (73,2 %)
Adenokarzinom	28 (25,0 %)
Adenosquamöses Karzinom	2 (1,8 %)

Voraussetzungen für die RVT waren:

- Alter über 18 Jahre
- Histologisch gesichertes Zervixkarzinom
- FIGO-Stadium IA1 mit Lymphangiosis (L1), IA2, IB1 (≤ 2 cm)
- Wunsch nach Erhaltung der Fertilität
- Restzervix mindestens 1 cm

Ausschlusskriterien waren:

- Lymphknotenmetastasierung
- Tumorgröße über 2 cm
- Hämangioinvasion (V1)
- Neuroendokrine Differenzierung des Tumors

Die Operation begann mit der laparoskopischen Exploration des Abdominalraumes und der pelvinen LNE. Waren die pelvinen (SN)LK im Schnellschnitt tumorfrei, erfolgte die RVT auf oben beschriebenem typischen Weg.

Im Institut für Pathologie der Charité wurden am formalinfixierten Trachelektomiepräparat Länge, Höhe und Dicke der Parametrien bestimmt. Nach Einbettung des gesamten Operationspräparates resultierte je ein Paraffinblock für das rechte und linke Parametrium. Im Routinebetrieb des Pathologischen Institutes wurden von jedem Paraffinblock 2 Stufenschnitte im Abstand von 200 μ m angefertigt und begutachtet. Anschließend erfolgte die Archivierung der Paraffinblöcke mit dem restlichen Parametrium.

Nach Durchsicht der makroskopischen und mikroskopischen Befundberichte der Operationspräparate wurden die archivierten Paraffinblöcke herausgesucht und in Serienschnitten von 200 μ m Abstand vollständig aufgearbeitet, so dass pro Parametrium zwischen 8 und 16 Schnittpräparate vorlagen.

Auf der Grundlage eines statistischen Modells wurde für die histopathologische Aufarbeitung von SN errechnet, dass bei Schnittstufen von 500 μ m 70% der Mikrometastasen (definitionsgemäß 0,2 - 2 mm Größe [117]) nachgewiesen werden (52). Wir haben uns daher für Serienschnitte im Abstand von 200 μ m entschieden, um auch sehr kleine LK bzw. Mikrometastasen in den LK diagnostizieren zu können (Abb.5).

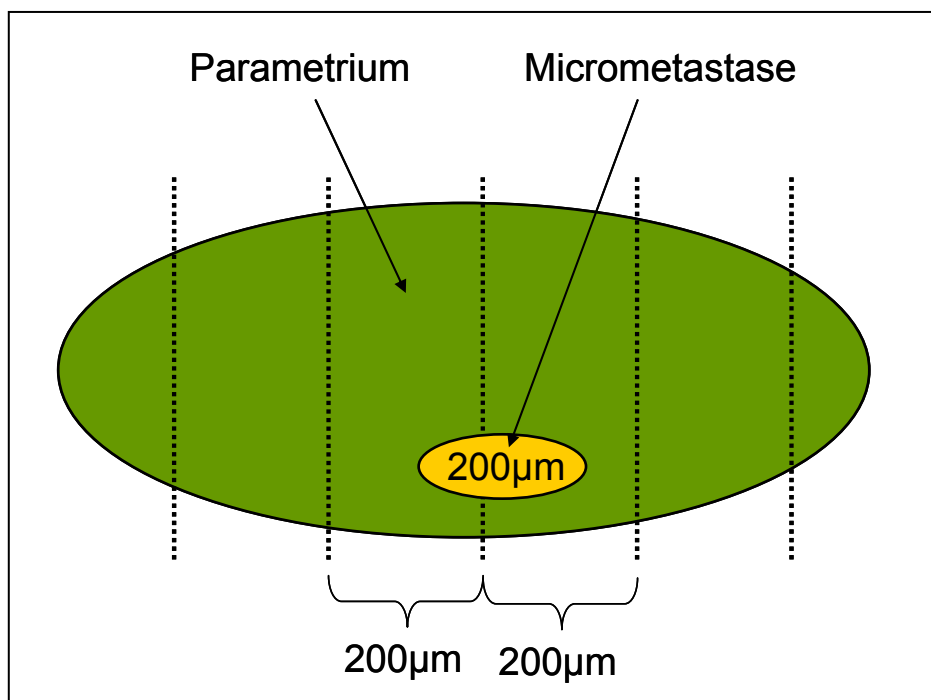


Abb 5: Schema der histopathologischen Aufarbeitung des Parametrium

Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin entsprechend dem Rezeptur-Handbuch des Institutes für Pathologie der Charité. Diese Färbung zeigt Zellkerne, Kalk und sauren Schleim in blau, alles Übrige in verschiedenen Tonabstufungen rot.

Insgesamt durchmusterten wir 1878 histologische Schnitte hinsichtlich des Nachweises von LK in den Parametrien. LK wurden definiert als kompakte Ansammlung von Lymphozyten, die von einer Kapsel umgeben sind. Ein Nachweis von Sekundärfollikeln mit Keimzentren war nicht zwingend gefordert. Die Größe der Lymphozytenaggregate war kein Kriterium, um ein solches Aggregat als LK zu definieren.

Zusätzlich werteten wir die in der Routine erhobenen Histologiebefunde aus.

Die Patientinnen wurden in die Gruppe „Patientinnen mit LK im Parametrium“ und die Gruppe „Patientinnen ohne LK im Parametrium“ unterteilt. Um Unterschiede in beiden Gruppen herauszufinden, wurden die metrischen Variablen Alter, Anzahl der entfernten pelvinalen LK, Länge, Höhe und Dicke des resezierten Parametrium sowie die kategorialen Parameter Tumorstadium, Grading, Lymphangiosis und histologischer Typ verglichen.

3.2 Statistische Auswertung

Die kategorialen Daten wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben, die metrischen durch ihre Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Median, Maximum und Minimum. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Patientinnen mit/ohne LK in den Parametrien) wurden für metrische Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Zum Vergleich der kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Wegen der Unbalanciertheit der Stichproben wurden immer exakte Testverfahren angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die verwendete Software war SPSS18. Die Datenerfassung erfolgte mittels Excel 2007.

4. Ergebnisse

Die Durchsicht der in der Routine erhobenen histologischen Befunde ergab bei vier Patientinnen den Nachweis von 5 LK (Größe zwischen 1,0 mm und 3,0 mm). In einem dieser LK (Größe 3 mm) wurde eine 2 mm große Metastase festgestellt, die auf den LK begrenzt war (Abb.6).

Mikrometastasen wurden nicht nachgewiesen.

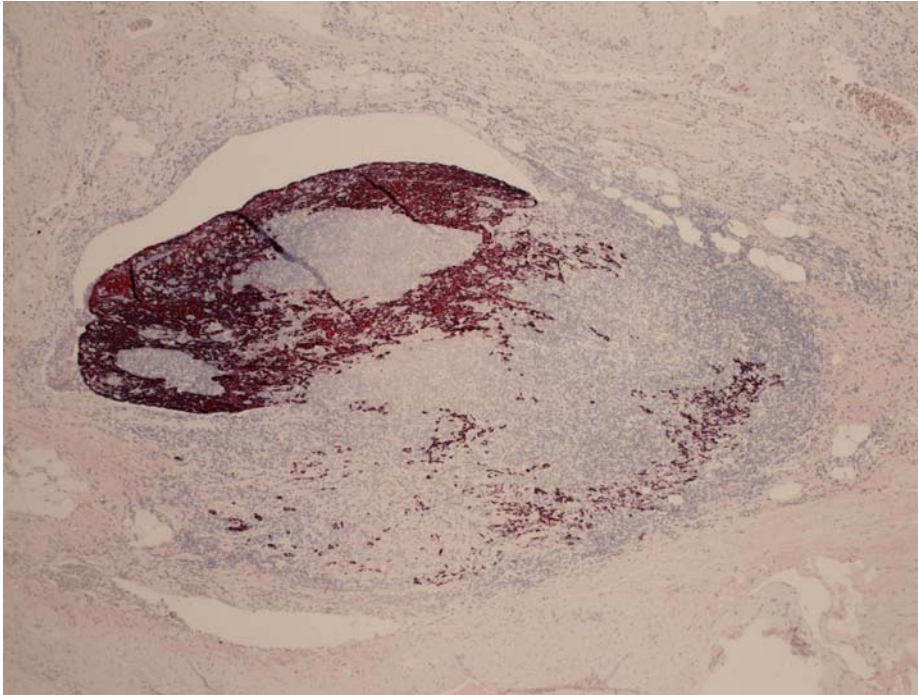


Abb. 6: Lymphknoten im Parametrium mit Metastase, Cytokeratinimmunhistologie, 50x

Die Auswertung der durch Serienschnitte von 200 µm vollständig aufgearbeiteten Parametrien erbrachte bei weiteren 4 Patientinnen den Nachweis von insgesamt 7 LK (0,4 mm – 2,17 mm) (Abb.7 und 8). Außerdem wurde bei der einen Patientin, bei der in der Routine-Histologie ein metastatisch befallener LK diagnostiziert wurde, zusätzlich ein weiterer 0,4 mm großer, unauffälliger LK gefunden.

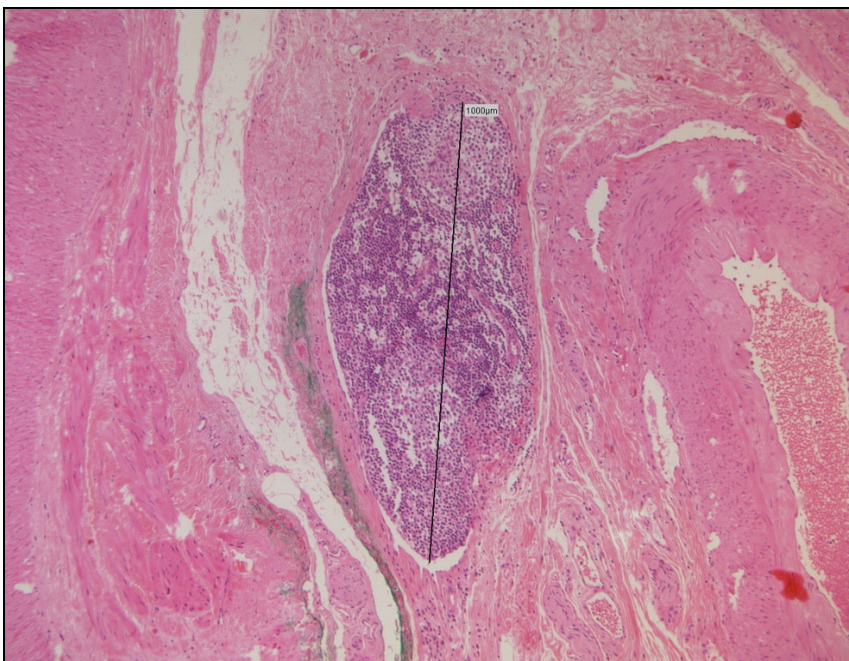


Abb. 7: Lymphknoten im Parametrium nach RVT, Größe: 1,0mm, HE-Färbung, 50x

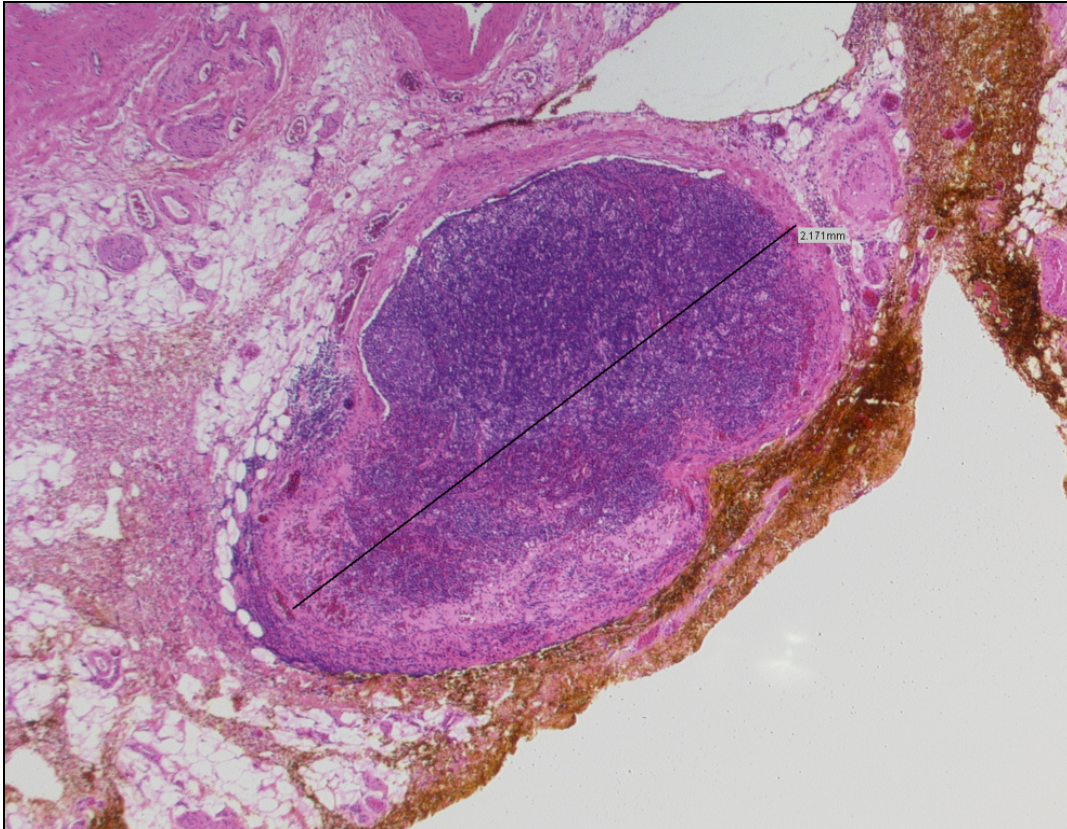


Abb. 8: Lymphknoten im Parametrium nach RVT, Größe: 2,17mm, HE-Färbung, 25x

Der Routine-Histologie war somit der Nachweis von 8 LK entgangen, was auf die teilweise geringe Größe der LK und den Umstand zurückzuführen ist, dass in der Routine die Paraffinblöcke üblicherweise nicht vollständig in Serienschnitten aufgearbeitet werden.

Insgesamt fanden wir also bei acht (7,14 %) Frauen (Gruppe „Patientinnen mit LK“) insgesamt 13 LK in den Parametrien. Die Parameter dieser 8 Patientinnen sind in Tab. 3 aufgelistet. Bei einer Patientin (0,89 %) wurde im Parametrium eine LK-Metastase festgestellt.

Tabelle 3: Parameter der 8 „Patientinnen mit LK“ im Parametrium

Pat.	Alter	TNM	G	pelv. LK	LK im Para	Konus	Trachel-Präp.	Paramre.(mm) Länge x Höhe x Dicke	Paramü.(mm) Länge x Höhe x Dicke	histol. Typ
1	39	pT ₁ a ₁	G1	25	1	L0	L0	15x10x7	20x15x10	PEK
2	34	pT ₁ b ₁	G2	24	1	L0	L0	20x8x15	20x15x7	PEK
3	34	pT ₁ b ₁	G2	7	3	L0	L0	25x10x8	10x10x8	PEK
4	31	pT ₁ b ₁	G1	19	2	L0	L0	15x15x15	15x15x15	PEK
5	28	pT ₁ a ₂	G3	14	1	L0	L0	25x15x12	/	PEK
6	30	pT ₁ b ₁	G3	22	1	L1	L0	25x15x15	20x12x10	PEK
7	30	pT ₁ a ₂	G2	20	1	L0	L0	20x10x10	20x10x10	PEK
8	29	pT ₁ b ₁	G2	35	3 (1 Meta)	L1	L0	20x12x10	20x15x15	PEK

Wie in Tab. 4 dargestellt, unterscheiden sich die 8 „Patientinnen mit LK“ von den 104 „Patientinnen ohne LK“ in den kategorialen Variablen Stadium, Grading, Lymphangiosis und histologischer Typ statistisch nicht voneinander.

Tabelle 4: Statistische Erfassung der kategorialen Daten der Gruppen „Patientinnen ohne/mit Lymphknoten“

	Pat. ohne LK	Pat. mit LK	p-Wert
Stadium			p = 0,547
IA1	12/104 (11,5 %)	2/8 (25,0 %)	
IA2	19/104 (18,3 %)	2/8 (25,0 %)	
IB1	73/104 (70,2 %)	4/8 (50,0 %)	
Grading			p = 0,999
G1	17/104 (16,3 %)	1/8 (12,5 %)	
G2	71/104 (68,3 %)	6/8 (75,0 %)	
G3	16/104 (15,4 %)	1/8 (12,5 %)	
Lymphangiosis			p = 0,242
ohne	74/104 (71,2 %)	4/8 (50,0 %)	
mit	30/104 (28,8 %)	4/8 (50,0 %)	
Histologischer Typ			p = 0,234
Plattenepithelkarzinom	74/104 (71,2 %)	8/8 (100 %)	
Adenokarzinom	28/104 (26,9 %)	0/8 (0 %)	
Adenosquam.Karzinom	2/104 (1,9 %)	0/8 (0 %)	

Die metrischen Variablen Alter, Anzahl der entfernten pelvinen LK, Länge sowie Höhe der entfernten Parametrien wiesen in beiden Gruppen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tab. 5). Der Unterschied des Parameters „Höhe des Parametrium“ war in beiden Gruppen mit $p=0,050$ statistisch grenzwertig. Nur für das Kriterium „Dicke des Parametrium“ ergab sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,001$). So war die „Dicke der Parametrien“ der „Patientinnen mit LK“ mit 10,44 mm bei einer Standardabweichung von $\pm 2,57$ mm signifikant größer als die „Dicke der Parametrien“ der „Patientinnen ohne LK“ mit 6,76 mm $\pm 3,03$ mm (Tab. 5 und Abb. 9).

Tabelle 5: Statistische Erfassung (MW \pm SD, Median, Minimum, Maximum) der metrischen Variablen der Gruppen „Patientinnen ohne/mit LK“

	Pat. ohne LK n = 104	Pat. mit LK n = 8	p-Wert
Alter (Jahre)	32,52 \pm 4,558 32,00 (23;48)	31,25 \pm 3,284 30,00 (28;38)	p = 0,346
pelvine LK (n)	23,02 \pm 8,868 22,00 (0;51)	23,00 \pm 6,990 22,00 (13;38)	p = 0,954
Parametrium Länge (mm)	16,0096 \pm 6,99236 15,0000 (5,00;42,50)	18,1250 \pm 3,95285 16,2500 (15,00; 25,00)	p = 0,175
Parametrium Höhe (mm)	10,7885 \pm 3,99556 10,0000 (3,00;22,50)	12,9375 \pm 2,09485 13,0000 (10,00;15,00)	p = 0,050
Parametrium Dicke (mm)	6,7596 \pm 3,02977 6,2500 (1,00; 16,00)	10,4375 \pm 2,56957 10,0000 (7,50;15,00)	p = 0,001 (signif.)

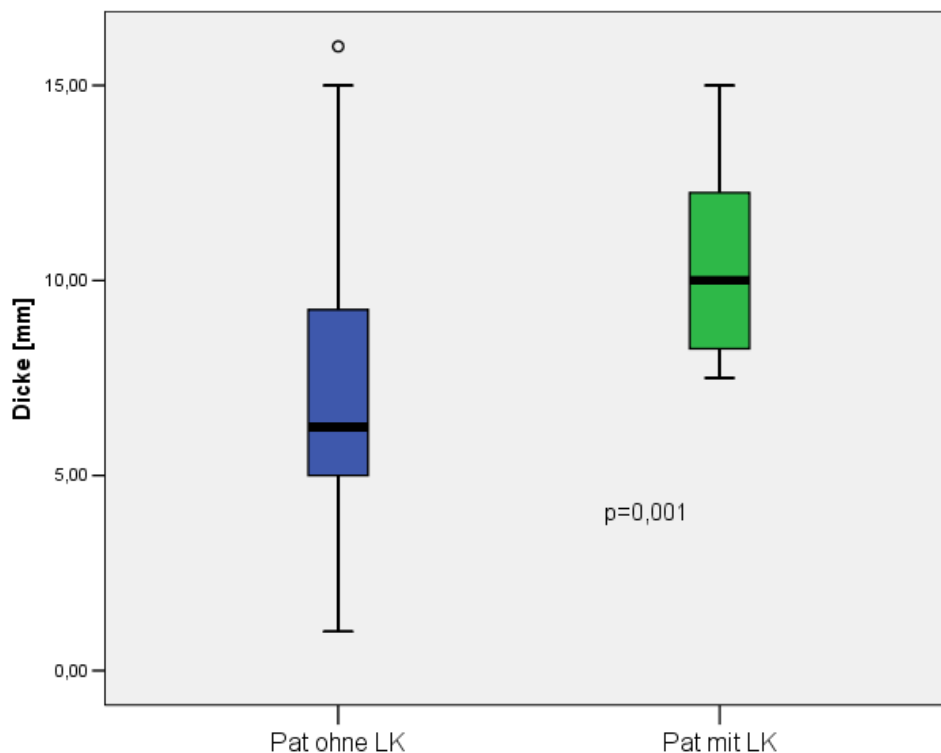


Abb. 9: Parametriumdicke der Gruppen „Pat. ohne LK“ und „Pat. mit LK“

5. Diskussion

In den letzten zwei Jahrzehnten erfolgte auf dem Gebiet der operativen LSK eine rasante Entwicklung, so dass in onkologischen Zentren laparoskopische Operationsverfahren auch in der gynäkologischen Karzinomchirurgie und damit bei Frauen mit Zervixkarzinom etabliert wurden. Die Möglichkeit der laparoskopischen LNE führte zur Renaissance der vaginalen Radikaloperation nach Schauta. Nachdem die über mehrere Jahrzehnte nicht mehr praktizierte Technik der Schauta-Operation wieder erlernt wurde, entwickelte DARGENT für Patientinnen mit frühinvasivem ZK und Kinderwunsch die RVT.

Die Notwendigkeit der LNE steht auch bei Frühstadien des ZK außer Zweifel. Dagegen wird die beim ZK seit mehr als 100 Jahren aktuelle Frage „Wie viel Parametrium muss entfernt werden?“ im Zusammenhang mit der RVT erneut diskutiert (30,78,84,85).

Während das kontinuierliche Einwachsen des frühinvasiven ZK in die Parametrien selten ist und durch die mikroskopische Untersuchung der Schnittränder des Operations-

präparates sicher ausgeschlossen werden kann, ist die für die Praxis wichtige Frage nach der lymphogenen Ausbreitung in die Parametrien schwieriger zu beantworten.

Die Existenz von LK in den Parametrien von Zervixkarzinompatientinnen wurde durch grundlegende Studien aus der Universitätsfrauenklinik in Graz nachgewiesen. Diese Arbeitsgruppe berichtet in mehreren Publikationen über histologische Untersuchungen von insgesamt 420 Operationspräparaten nach radikaler Hysterektomie (entsprechend Piver II und III) in den Stadien IB, IIA und IIB. Die Operationspräparate wurden mittels seriellen Großflächenschnitten untersucht. Als Ergebnis fanden Winter und Mitarbeiter (116) in Abhängigkeit von der Radikalität der Parametrienresektion bezogen auf alle Tumorgrößen im Durchschnitt 2 LK (Piver II) bzw. 3 LK (Piver III). Die LK waren im Parametrium unregelmäßig verteilt. Die Häufigkeit von positiven parametranen LK korreliert mit dem Tumorstadium und dem Tumorumfang. Speziell bei Patientinnen mit Tumoren bis 2,1 cm Durchmesser und negativen pelvinen LK beträgt der Befall der medialen Hälfte des Parametriums (vergleichbar mit dem bei der RVT entfernten Parametrium) 4,3 % (14,15,32,33,116).

Wir konnten durch unsere Untersuchungen nachweisen, dass auch in dem Anteil des Parametriums, der bei der RVT reseziert wird, Lymphknoten vorhanden sind. Bei 8 Patientinnen (7,14 %) fanden wir insgesamt 13 LK. Bei einer Patientin (0,89%) wurde eine LK-Metastase festgestellt.

Durch den Nachweis von LK scheint die Entfernung des zervixnahen Parametriums in den frühinvasiven Stadien des ZK aus rein formalen Gründen notwendig zu sein.

In Kenntnis der Tatsache, dass bei ZK bis 2 cm Größe nur in wenigen Fällen LK im zervixnahen Parametrium zu erwarten sind und nach Literaturangaben die karzinomatöse Beteiligung des Parametriums selten ist, stellt sich die prinzipielle Frage:

Ist die Resektion des Parametriums bei der RVT erforderlich?

5.1 Häufigkeit der Beteiligung parametraner Lymphknoten in den frühinvasiven Stadien des Zervixkarzinoms

Bei der lymphogenen Ausbreitung des ZK im Parametrium muss die Beteiligung der parametranen LK von der Lymphangiosis carcinomatosa (LVSI) unterschieden werden.

Die Bedeutung der LVSI wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse berichten Herr et al. (37) über 37 zwischen 1995 und 2008 publizierte Studien, in denen LVSI als Prognosefaktor beim frühen ZK untersucht worden war. In 25 der 37 Studien wurde für LVSI keine prognostische Bedeutung nachgewiesen. Zu beachten ist, dass es sich um retrospektive Analysen heterogener Patientinnenkollektive handelt mit in der Regel kleinen Fallzahlen LVSI-positiver Patientinnen.

Der Befall parametraner LK ist in den Frühstadien des ZK selten. So fanden Kinney et al. (49) und Magrina et al. (57) aus der Arbeitsgruppe um Podratz bei Tumoren < 2 cm nach Radikaloperation keine Beteiligung der parametranen LK.

Auch Frumovitz und Mitarb. (30) fanden bei Tumoren bis 2 cm Größe keinen Befall der parametranen LK nach radikaler HE von 350 Patientinnen in den Stadien IA2 und IB1, wenn keine Lymphangiosis carcinomatosa vorlag.

Comerci et al. (21) ermittelten bei Karzinomen in den Stadien IB und IIB bei negativen pelvinen LK eine Beteiligung der parametranen LK von 4,3 %.

Stockler et al. (107) wiesen bei Patientinnen in den Stadien IB und IIA bei negativen pelvinen Lymphknoten eine 3 %ige Beteiligung der parametranen LK nach.

Steed et al. (104) diagnostizierten von 97 Patientinnen im Stadium IA und IB1 mit negativen pelvinen Lymphknoten bei 1 Frau (0,97 %) einen positiven parametranen LK.

van Meurs et al. (112) fanden bei Frauen im Stadium IA2 keine Beteiligung der parametranen LK.

Stegemann et al. (105) berichten über 1,94 % (2/103 Patientinnen) parametranen LK-Befall bei Tumoren bis 2 cm, einer Eindringtiefe von < 10 mm und negativen pelvinen LK. Beide Patientinnen wiesen eine LVSI in der Tumorumgebung auf. Nach einer von diesen Autoren durchgeführten Literaturrecherche mit 696 Patientinnen ist in 0,63 % eine Beteiligung der parametranen LK zu erwarten, wenn der Tumor maximal 2 cm groß ist, die Eindringtiefe weniger als 10 mm beträgt, negative pelvine Lymphknoten bestätigt werden und keine LVSI im Bereich des Primärtumors gefunden wird.

Wright et al. (120) ermittelten bei Frauen mit Tumoren bis 2 cm Größe, negativen pelvinen LK und fehlender Lymphangiosis eine parametranen LK-Beteiligung von 0,4 %.

Covens et al. (22) fanden, dass die parametranen LK-Beteiligung bei 0,6 % liegt, wenn das Karzinom bis 2 cm groß ist, die pelvinen Lymphknoten negativ sind und die Infiltrationstiefe maximal 10 mm beträgt.

5.2 Ist die Entfernung einer 1 cm breiten Gewebsmanschette noch aktuell?

Die Empfehlung zur Entfernung des zervixnahen Parametriums im Rahmen der RVT ist offenbar historisch bedingt. Dargent ging bei seinen Überlegungen zur RVT davon aus, dass die über mehrere Jahrzehnte anerkannte und praktizierte Halsted -Theorie nicht mehr aktuell war. Diese Theorie besagt, dass bei der Operation eines Karzinoms die Entfernung des Organs erfolgen muss, in dem der Krebs entstanden ist und gleichzeitig auch die Entfernung der regionalen Lymphknoten und der anatomischen Strukturen, die zwischen dem Organ und den LK gelegen sind (36). Dargent bezog sich bei seinen Überlegungen auf Erfahrungen bei der Operation des malignen Melanoms (110) und eines neuen Therapiekonzeptes beim Vulvakarzinom (45), wonach bei einer lokalen Entfernung des Tumors mit einer mehr als 1 cm breiten gesunden Gewebsmanschette die Rate der Lokalrezidive nicht höher ist als nach radikaler Operation. Er übertrug dieses Konzept auf die Cervix uteri. Um eine tumorfreie Gewebzone von mehr als 1 cm zu erreichen, mußte die subtotale Entfernung der Zervix (Trachelektomie) sowie die Resektion einer Scheidenmanschette und des zervixnahen Parametriums erfolgen.

Bei 65% der Patientinnen nach einer Konisation ist im Trachelektomiepräparat kein Tumor mehr nachweisbar (77, 96).

Die Beteiligung parametraner LK beträgt bei Tumoren bis 2 cm Größe und negativen Lymphknoten maximal 4,3%, bei zusätzlich fehlender Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa sowie fehlender neuroendokriner Differenzierung des Tumors sogar weniger als 1% (22,30,104,105,116). Auf Grund dieser Daten scheint der 1 cm breite Sicherheitssaum bei Tumoren < 2 cm und negativen pelvinen LK sowie weiterer günstiger Prognosekriterien (L_0 , V_0 , keine neuroendokrine Differenzierung des Tumors) nicht notwendig zu sein.

5.3 Die Resektion des Parametriums ist aus anatomischen Gründen inkonsequent

Bei der RVT wird nur der kaudale Anteil des zervixnahen Parametriums entfernt (siehe Abb.2 und 3), da 10 – 15 mm Restzervix erhalten bleiben sollen. Aus operationstechnischen Gründen wird also der kraniale Anteil des Parametriums zurückgelassen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass infolge einer Vernetzung der Lymphbahnen eine Metastasierung auch über diesen kranialen, in situ verbleibenden Anteil des Parametriums erfolgt. Weiterhin werden bei der RVT die Arteria und Vena uterina geschont. In der Umgebung dieser Gefäße verlaufen jedoch Lymphgefäße (66), über die eine Ausbreitung des Karzinoms möglich ist.

Die LK im zervixnahen Parametrium können bei Anwendung des Sentinel-Konzeptes nach Verabreichung von Blaufarbstoff gut erfasst werden. Bei Verwendung von Technetium gelingt dieser Nachweis allerdings nicht, da die Radioaktivität in Zervixnähe sehr hoch ist (5, 60, 108).

Mit dem Nachweis eines tumorfreien SN im Parametrium wird von einigen Autoren der Verzicht auf die Resektion der Parametrien bei der Trachelektomie begründet (5,83).

5.4 Zusammenfassende Bewertung der Empfehlung zur Parametriumresektion bei der RVT

Die vorgetragenen Befunde und Überlegungen relativieren die Forderung nach der Parametrienresektion im Rahmen der Trachelektomie. Unter bestimmten Voraussetzungen (Tumor \leq 2 cm, negative pelvine Lymphknoten, günstige Prognosekriterien) scheint es ausreichend zu sein, in den frühinvasiven Stadien des ZK statt einer radika-

len Trachelektomie nur eine Re-Konisation oder eine einfache Trachelektomie durchzuführen. Dies würde die Komplikation der RVT reduzieren und möglicherweise das Schwangerschaftsergebnis verbessern.

Erste Publikationen unterstützen diese Überlegungen. So berichten Rob et al. (81,83) über Erfahrungen mit einer Reduzierung der Radikalität. Im Rahmen einer Pilotstudie überprüften sie die Machbarkeit und die onkologische Sicherheit von Konisation oder einfacher Trachelektomie (EVT) bei Frauen mit frühinvasivem ZK und Kinderwunsch. 26 Patientinnen (FIGO IA2 n = 6, FIGO IB1, Tu < 2 cm n = 20) unterzogen sich einer laparoskopischen pelvinen LNE einschließlich SLNE. Nach histologischer Bestätigung des negativen LK-Status wurde entweder eine große Konisation oder eine EVT durchgeführt. Nach einem medianen follow-up von 47 Monaten (12 – 102 Monate) beobachteten die Autoren 14 Monate nach der Operation 1 Rezidiv im isthmischen Teil der Zervix. Diese Patientin erhielt eine Radio-Chemotherapie. Nach weiteren 60 Monaten war sie tumorfrei. Eine weitere Patientin wurde während der Nachbeobachtung durch einen suspekten zytologischen Abstrich mit Nachweis von High-risk-Papillomaviren auffällig. Bei dieser Patientin wurde eine abdominale Hysterektomie durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung des Uterus ergab eine Zervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 2 (CIN II).

Dieselbe Arbeitsgruppe (78,82) berichtet über die onkologischen Ergebnisse nach einfacher vaginaler HE bei 55 Patientinnen mit ZK bis 2 cm Größe und negativen pelvinen LK. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 47 Monaten (12 – 92 Monate) wurde kein Rezidiv diagnostiziert.

Auch die Arbeitsgruppe um Smith und Frumovitz aus dem MD Anderson Cancer Center (100) identifizierte nach Auswertung der Krankengeschichten von 202 Patientinnen im Alter von weniger als 40 Jahren 53 Frauen mit ZK < 2 cm ohne LVSI, bei denen im Operationspräparat keine parametranne Beteiligung sowie unauffällige pelvine LK gefunden wurden. Die Autoren halten daher bei Frauen mit ZK < 2 cm ohne LVSI die Konisation mit pelviner LNE als definitive Therapie des frühinvasiven ZK für möglich, wobei sie zu diesem konservativen Konzept keine Originaldaten vorlegen.

Maneo et al. (58) untersuchten die Effektivität einer neoadjuvanten Chemotherapie bei 21 Frauen mit ZK einer mittleren Größe von 15 mm hinsichtlich der Möglichkeit der Uteruserhaltung. Es wurden drei Zyklen einer Chemotherapie aus Cis-Platin, Paclitaxel und Ifosfamid appliziert, gefolgt von einer Konisation mit pelviner LNE. Nach der neoadjuvanten Chemotherapie wurde bei fünf Frauen eine komplette Remission beobachtet, bei vier Frauen lag nur noch eine In-situ-Komponente vor. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 69 Monaten traten keine Rezidive auf. 9 Frauen versuchten, schwanger zu werden. Bei 6 Frauen traten 10 Schwangerschaften ein, 9 gesunde Kinder wurden geboren. Die Autoren sehen die neoadjuvante Chemotherapie als wirkungsvoll an, um nur eine Konisation und keine RVT durchführen zu müssen.

Die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei ZK, die primär eingeschränkt radikal operiert werden können, erscheint fragwürdig, zumal die Langzeitfolgen der Systemtherapie nicht absehbar sind. Gegenwärtig ist eine neoadjuvante Chemotherapie im Zusammenhang mit dem dringenden Wunsch nach Fertilitätserhaltung nur bei Tumoren > 2 cm oder mit ausgeprägter Stromainfiltration zu diskutieren (56,75,83,85). Dieses Vorgehen ist z.Zt. jedoch rein experimentell und nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

6. Konzept zur uteruserhaltenden Operation ohne Parametrienresektion bei Frauen mit frühinvasiven Stadien des Zervixkarzinoms

Als Konsequenz der vorgetragenen Überlegungen schlagen wir ein Konzept der uterus-erhaltenden Operationen ohne Parametrienresektion vor. Es sollte in zukünftigen Studien überprüft werden, ob auf die Entfernung der Parametrien verzichtet werden kann und somit die einfache Trachelektomie oder die Re-Konisation in Verbindung mit der laparoskopischen pelvinen LNE als definitive Therapie des frühinvasiven ZK bei Frauen mit Kinderwunsch möglich ist.

Bei einer Tumorgröße < 2 cm und negativen pelvinen LK sind die LK in der medialen Hälfte des Parametriums in max. 4,3% der Fälle befallen (14,15,32,33,116).

Durch unsere Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass auch in dem Anteil der Parametrien, der bei der RVT reseziert wird, LK vorhanden sind. Bei 8 Patientinnen

(7,14%) fanden wir insgesamt 13 LK. Bei einer Patientin (0,89%) wurde eine LK-Metastase festgestellt.

Unsere Untersuchungen ergaben weiterhin, dass der Parameter „Dicke des Parametriums“ ein unabhängiger Faktor für das Vorhandensein von LK im zervixnahen Parametrium ist. Bei einer anterior-posterior gemessenen „Dicke“ von durchschnittlich 6,75 mm (SD \pm 3,03 mm) waren keine LK im resezierten Parametrium nachweisbar im Gegensatz zu einem Diameter von durchschnittlich 10,43 mm (SD \pm 2,57 mm) in der Gruppe der „Patientinnen mit LK“ (p=0,001, signifikant). Damit stellt die „Dicke des Parametriums“ ein Selektionskriterium dar, mit dessen Hilfe Patientinnen identifiziert werden können, die ein erheblich reduziertes Risiko für einen Befall von parametranen LK aufweisen und somit Kandidatinnen für eine Re-Konisation oder eine EVT sind.

Mittels MRT sind die seitlichen Parametrien im Axialschnitt gut darstellbar (98,122). Es erscheint daher möglich, die „Dicke“ des Parametriums auszumessen. Diese Fragestellung wird gegenwärtig im Rahmen einer Studie der Kliniken für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie der Charité Campus Benjamin Franklin und Campus Mitte in Kooperation mit dem Institut für Radiologie der Charité bearbeitet.

Wir schlagen daher vor, präoperativ den anterior-posterioren Diameter („Dicke“) des zervixnahen Parametriums zu bestimmen. Frauen mit einer Parametriumdicke < 8 mm bekommen eine EVT oder eine Re-Konisation, Patientinnen mit einer Parametriumdicke > 8 mm erhalten eine RVT.

Nach unseren Untersuchungen war der Unterschied des Parameters „Höhe“ des resezierten Parametriums in den Gruppen mit und ohne LK im Parametrium mit p=0,050 statistisch grenzwertig. Da nur 8 „Patientinnen mit LK“ zur Auswertung kamen, ist nicht auszuschließen, dass bei einer größeren Stichprobe auch die „Höhe“ des Parametriums Signifikanz aufweist und als weiteres Kriterium präoperativ mittels MRT bestimmt werden sollte, um geeignete Patientinnen herauszufinden, die von einer Operation ohne Parametrienresektion profitieren könnten.

Da die Rate an Spätaborten und Frühgeburten nach RVT mit 18 – 20 % bzw. 30 – 40 % relativ hoch ist (10,12,62,76,96), ist das Ziel des vorgestellten Konzeptes, gleichzeitig mit der Evaluierung des Rezidiv-/Mortalitätsrisikos zu klären, ob das Schwangerschaftsoutcome nach Re-Konisation/EVT günstiger ist. Wir gehen von der Hypothese aus, dass das geburtshilfliche Ergebnis nach einfacher und radikaler vaginaler Trachelekt-

mie aufgrund der jeweils subtotalen Resektion der Zervix keinen signifikanten Unterschied aufweist. Sollte jedoch nach Re-Konisation bei vertretbarer onkologischer Sicherheit die Rate an Spätaborten und frühen Frühgeburten (< 32. SSW) niedriger sein, wäre die Re-Konisation unter bestimmten Voraussetzungen (s. Punkt 6.1, Seite 40) die zu empfehlende Operationsmethode. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, müsste die EVT durchgeführt werden. Der Vorteil wäre dann nur die einfachere OP-Technik, nicht jedoch ein besseres geburtshilfliches Ergebnis.

In diesem Zusammenhang bleibt zu definieren, wie hoch ein zusätzliches onkologisches Risiko akzeptabel ist, wenn dadurch die Wahrscheinlichkeit der Geburt eines gesunden Kindes erhöht wird. Dass diese Problematik real ist, zeigen unsere Untersuchungsergebnisse. In unserem Patientengut wurde nach RVT bei einer Patientin (0,89 %) ein metastatisch befallener LK im Parametrium nachgewiesen. Diese Patientin hätte bei einer Re-Konisation oder einer EVT – also bei Verzicht auf die Resektion der Parametrien – ein Rezidiv erlitten. Die in Tabelle 6 aufgelisteten histopathologischen Daten des Tumors dieser Patientin lassen keinen Risikofaktor für ein signifikant häufigeres Auftreten von LK-Metastasen im Parametrium erkennen.

Tabelle 6: Histopathologische Daten des Tumors der Patientin mit einem positiven LK im Parametrium

Tumor	Oberflächenausdehnung: 13 mm Infiltrationstiefe: 6 mm
Konus	3,3 x 3,5 x 2,0 cm
Grading	G 2
histol. Typ	Plattenepithelkarzinom
LVSI im Konus	bis in den Absetzungsrand reichend
LVSI im Trachel-ektomiepräparat	negativ
pelvine LK	35

Die erwähnte Patientin erhielt im Anschluss an die RVT eine Chemotherapie mit 6 Zyklen Cis-Platin nachdem sie die empfohlene Radio-Chemotherapie abgelehnt hatte.

Nach einem follow up von 45 Monaten war sie rezidivfrei und wurde spontan schwanger.

Dieser Fall zeigt, dass insbesondere bei Evaluierung eines neuen Therapiekonzeptes die Aufklärung der Patientin über die onkologische Sicherheit im Verhältnis zum erwarteten Benefit hohe Priorität haben muss. Auf der Grundlage einer umfassenden Aufklärung ist die Patientin in die Entscheidungsfindung einzubinden.

6.1 Re-Konisation oder einfache Trachelektomie?

Prinzipiell scheint die Re-Konisation die günstigere Variante gegenüber der EVT zu sein. Da bei jungen Frauen die Transformationszone und damit der primäre Sitz des Frühkarzinoms im Bereich des äußeren Muttermundes oder des äußeren Anteils des Zervikalkanals liegt, kann der Re-Konus breit und relativ flach geschnitten werden, so dass mehr Zervixstroma und ein längerer Rest-CK erhalten bleibt als nach einer Trachelektomie. Da Schwangerschaftskomplikationen nach Trachelektomie im Wesentlichen mit der Länge der Restzervix assoziiert sind, erscheint es möglich, dass bei Schwangerschaften nach Re-Konisation die Rate an aufsteigenden Infektionen und damit die Rate an Spätaborten bzw. Frühgeburten geringer ist als nach Trachelektomie. Außerdem kann nach Re-Konisation möglicherweise auf die permanente Cerclage und damit die obligatorische Sectio verzichtet werden. Dass eine Cerclage nicht immer frei von Komplikationen ist, zeigt eine Untersuchungsreihe an 72 Patientinnen. In 3 % kam es zur spontanen Abstoßung der Cerclage und in 1,5 % zu persistierenden Spottings, die nach Entfernung der Cerclage sistierten (4).

Eine Re-Konisation ist immer dann in Erwägung zu ziehen, wenn die Schnittränder am Konuspräparat > 5 mm im Gesunden liegen. Dies dürfte vorrangig bei kleineren Tumoren der Fall sein. Reicht das Malignom jedoch < 5 mm an die Schnittränder und insbesondere nahe an die Konusspitze heran, sollte eher die EVT durchgeführt werden, da bei einem erneut spitz zulaufenden Präparat eine mehrere Millimeter freie Gewebssmanschette nicht immer sicher erzielt werden kann. Bei der Trachelektomie ist diese Gefahr durch das horizontale Absetzen der Zervix dagegen weit geringer.

Die Einschlusskriterien zur Überprüfung des vorgestellten Konzeptes sind:

- Geplante Schwangerschaft
- Vorausgegangene Konisation mit freien Schnitträndern (>5 mm: Re-Konisation, <5 mm : einfache Trachelektomie)
- pT1a1 L1
- pT1a2
- pT1b1 \leq 2 cm
- Keine Hämangiosis carcinomatosa
- Tumorfremie pelvine Lymphknoten
- Restzervix 1 cm
- Keine neuroendokrine Differenzierung des Tumors

Auch wenn in zahlreichen Arbeiten zur Radikaloperation des ZK kein Unterschied hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und des Gesamtüberlebens zwischen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom nachgewiesen wurde, so scheint die Rolle des Adenokarzinoms für das Rezidivrisiko nach RVT noch nicht endgültig geklärt zu sein. Berichte über Rezidive nach RVT sind immer wieder mit Adenokarzinomen assoziiert (8,38,63,73). In Frage kommende Patientinnen müssen insbesondere über die unsichere Datenlage zu einem möglicherweise erhöhten Rezidivrisiko bei Adenokarzinomen aufgeklärt werden.

Die Nachsorge muss nach einem vorgegebenen Programm konsequent durchgeführt werden, so dass ein mögliches Rezidiv rechtzeitig diagnostiziert wird, um eine kurative Behandlung durch Radikaloperation oder Radio-Chemotherapie einleiten zu können.

Da Rezidive nach RVT vorrangig in den ersten 2 Jahre auftreten (31) sollte nach 6, 12 und 18 Monaten ein MRT veranlasst werden.

Nachsorgeplan nach einfacher Trachelektomie oder Re-Konisation mit laparoskopischer pelviner LNE (nach 39):

- in den Jahren 1 – 3 vierteljährliche Kontrollen
- in den Jahren 4 – 5 halbjährliche Kontrollen
- Kolposkopie
- Zytologie mit HPV-Test

- ggf. endozervikale Curettage
- Vaginale Sonographie und Nierensonographie
- Gynäkologische Tastuntersuchung
- MRT nach 6, 12 und 18 Monaten

Nach einer Konisation ist bei ca. 1,7 % (23) und nach RVT bei 8 – 15 % (3,31,39) der Patientinnen mit einer Stenosierung des Rest-CK zu rechnen, so dass im Rahmen der Nachsorge insbesondere auf aussagekräftige zytologische Abstriche mit HPV-Testung zu achten ist. Außerdem werden zytologische Abstriche nach Trachelektomie vermehrt falsch interpretiert (29,99). Im Zweifelsfall sollte eine Kürettage des Rest-CK durchgeführt werden, zumal in mehreren Publikationen zur RVT über endozervikale Rezidive berichtet wird (7,8,38,63).

Sollte sich nach Überprüfung des vorgestellten Konzeptes herausstellen, dass eine Re-Konisation mit laparoskopischer LNE als definitive Therapie vertretbar ist, so darf dies nicht dazu führen, dass die Therapie der frühinvasiven Stadien des ZK als „kleiner Routineeingriff“ (Re-Konisation) außerhalb von Zentren erfolgt. Nur die hohe onkologische, operative und geburtshilfliche Kompetenz von spezialisierten Einrichtungen erlaubt die Durchführung von eingeschränkt radikalen Operationen in besonderen Situationen. Entscheidend ist die verantwortungsvolle Indikationsstellung und die sorgfältige Patientenauswahl auf der Basis umfangreicher Erfahrungen sowie die Durchführung der Operation durch erfahrene Operateure.

7. Zusammenfassung

Einleitung

Zahlreiche junge Frauen, die an einem ZK erkranken, haben ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen. Bei der Suche nach einem Operationsverfahren, das dem Wunsch nach Fertilitätserhaltung Rechnung trägt, entwickelte Dargent für Patientinnen mit frühinvasivem ZK ein laparoskopisch assistiertes Operationsverfahren, bei dem innerer Muttermund und Corpus uteri erhalten bleiben, jedoch Parametrien und Scheidenmanschette entfernt werden, die sog. Radikale vaginale Trachelektomie (RVT).

Material und Methode

Wir stellten Überlegungen an, ob eine weitere Reduzierung der Radikalität bei der Operation der Frühstadien des ZK möglich und sinnvoll ist.

In diesem Zusammenhang sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind in den Parametrien von Trachelektomiepräparaten LK nachweisbar?
2. Kann auf die Entfernung der Parametrien verzichtet werden?
3. Gibt es Kriterien, die präoperativ eine Selektion der Patientinnen erlauben, bei denen der Verzicht auf die Resektion der Parametrien möglich ist?

Um diese Fragen beantworten zu können, untersuchten wir die in Serienschnitten von 200 µm komplett aufgearbeiteten Parametrien von 112 Patientinnen nach RVT auf das Vorhandensein von LK. Außerdem nahmen wir eine Literaturrecherche zur Häufigkeit des Parametrienbefalls in den Frühstadien des ZK vor.

Ergebnisse

Nach Durchsicht von 1878 histologischen Präparaten fanden wir bei 8 Frauen (7,14%) insgesamt 13 LK in den Parametrien. Bei einer Patientin (0,89%) wurde eine 2 mm große LK-Metastase festgestellt. Die statistische Auswertung ergab, dass die kategorialen Variablen Stadium, Grading, Lymphangiosis und histologischer Typ sowie die metrischen Variablen Alter, Anzahl der entfernten pelvinen LK sowie Länge und Höhe der resezierten Parametrien bei Patientinnen mit und ohne LK im Parametrium keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen. Der Unterschied des Parameters „Höhe des Parametriums“ war in beiden Gruppen mit $p=0,050$ statistisch grenzwertig. Nur das Kri-

terium „Dicke des Parametriums“ war bei Patientinnen mit LK signifikant größer als bei Patientinnen ohne LK ($p= 0,001$).

Die Literaturrecherche ergab, dass die Beteiligung der Parametrien in den Frühstadien des ZK (Tumor < 2cm, negative pelvine LK, fehlende Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa sowie fehlende endokrine Differenzierung des Tumors) weniger als 1% beträgt.

Schlussfolgerungen

Die vorgetragenen Befunde sowie Überlegungen zur historischen Entwicklung der RVT und den anatomischen Gegebenheiten im Bereich von Zervix und Parametrien relativieren die Forderung nach der Parametrienresektion im Rahmen der radikalen Trachelektomie. Unter bestimmten Voraussetzungen (Tumor < 2cm, negative pelvine LK, günstige Prognosefaktoren) scheint es ausreichend zu sein, in den frühinvasiven Stadien des ZK statt einer radikalen Trachelektomie eine Re-Konisation oder eine einfache Trachelektomie durchzuführen.

Als Konsequenz schlagen wir ein Konzept der uteruserhaltenden Operationen ohne Parametrienresektion bei Frauen mit frühinvasiven Stadien des ZK vor. Dieses Konzept soll die Grundlage für prospektive Studien zur Klärung der Frage darstellen, ob bei onkologischer Sicherheit auf die Entfernung der Parametrien verzichtet werden kann und somit die einfache Trachelektomie oder die Re-Konisation mit laparoskopischer pelviner LNE als definitive Therapie des frühinvasiven ZK bei Frauen mit Kinderwunsch möglich ist. Außerdem soll mit diesem Konzept die These überprüft werden, dass durch eine Reduzierung der Radikalität die Raten an Spätaborten und Frühgeburten nach RVT (18-20% bzw. 30-40%) verbessert werden können.

Da nach unseren Untersuchungen die „Dicke des Parametriums“ ein unabhängiger Faktor für das Vorhandensein von LK im resezierten Parametrium ist, schlagen wir vor, präoperativ mittels MRT den anterior - posterioren Diameter („Dicke“) des zervixnahen Parametriums zu bestimmen, um somit die Patientinnen zu identifizieren, bei denen auf eine Parametrienresektion verzichtet werden kann. Frauen mit einer Parametriendicke < 8 mm erhalten eine Re-Konisation oder eine einfache Trachelektomie, Patientinnen mit einer Parametriendicke > 8 mm bekommen eine radikale vaginale Trachelektomie.

8. Literaturverzeichnis

1. Abu-Rustum NR, Neubauer N, Sonoda Y, et al. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; Vol. 111: 261-264.
2. Ackermann S, Beckmann MW, Altgassen C. Therapie des Zervixkarzinoms. Moderne operative Ansätze. *Gynäkologe* 2004; 37: 669-675.
3. Alexandre-Sefre F, Chee N, Spencer C, Menon U, Shepherd JH. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 450-454.
4. Altgassen C, Cordes T, Hertel H, Diedrich K, Kavallaris A. Trachelektomie – Indikationen und Operationsmethode, *Gynäkologe* 2009; 42: 925-931
5. Altgassen C, Hertel H, Brandstädter A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2943-2951
6. AWMF - 2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 032/033
7. Bader A, Tamussino KF, Moinfar F, Bjelic-Radisic V, Winter R. Isolated recurrence at the residual uterine cervix after abdominal radical trachelectomy for early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 785-787.
8. Bali A, Weeks A, van Trappen P, Jeyarajah A, Querleu D. Central pelvic recurrence 7 years after radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 854-856
9. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, et al. Radical vaginal trachelectomy versus radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. *Gynecol Oncol* 2008; 16: 168-171.
10. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: Radical vaginal trachelectomy as method of fertility-sparing preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353-361
11. Bosch FX, Manos MM. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 779-780
12. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, et al.: Pregnancy after radical trachelectomy: a real option ? *Gynecol Oncol* 2005; 99: 152-156
13. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2191-2199
14. Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G. *Surgical gynecologic oncology* Thieme Stuttgart, New York 1993
15. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 1988; 2: 879-888
16. Carter, J, Sonoda Y, Baser RE, et al. A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 118 in press
17. Carter J, Sonoda Y, Chi DS, Raviv L, Abu-Rustum NR. Radical trachelectomy for cervical cancer: Postoperative physical and emotional adjustment concerns. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 151-157

18. Chuang LT, Lerner DL, Liu CS, Nezhat FR. Fertility-sparing robotic-assisted radical trachelectomy and bilateral pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 767-770
19. Cibula D, Slama J, Fischerova D. Update on abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: S 111-S 115
20. Cibula D, Ungar L, Palfalvi B, Kuzel D. Laparoscopic abdominal radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2005; 97:707-709
21. Comerci G, Bolger BS, Flannelly G, et al. Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIA carcinoma of the cervix with negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 23-26
22. Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002; 84: 145-149
23. Dannecker CP, Hillemanns P. Behandlung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie. In: *Manual Zervixkarzinom*, Tumorzentrum München, Zuckschwerdt München 2004
24. Dargent D. Uteruserhaltende Radikaloperationen des Zervixkarzinoms. *Gynäkologie* 2000; 33: 276-285
25. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Rémy J. La trachélectomie élargie (TE) – une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *Jobgyn* 1994; 2: 285-292
26. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 255-260
27. Ditto A, Martinelli F, Borreani C, Kusamara S, Hanozet F, Brunelli C. Quality of life and sexual, bladder and intestinal dysfunctions after class III nerve-sparing and class II radical hysterectomies: a questionnaire-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 953-957
28. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: A comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 73-77
29. Feratovic R, Lewin SN, Sonoda Y, et al. Cytologic findings after fertility-sparing radical trachelectomy. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2008; 114: 1-6
30. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 93-99
31. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 350-357
32. Girardi F, Pickel H, Winter R. Pelvic and parametrial lymph nodes in the Quality Control of the surgical treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 50:330-333
33. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34:206-211
34. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: Results of the German prospective study and impact on the management of the infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1959-1966
35. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical gynecologic oncology*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2000:345-405
36. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20:497-557

37. Herr D, Kreienberg R, Kurzeder C. Lymphangiosis carcinomatosa (LVSI) beim frühen Zervixkarzinom. *Gynäkologe* 2009; 42: 937-940
38. Hertel H, Köhler C, Grund D, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 506-511
39. Hertel H, Köhler C, Hillemanns P, et al. Fertilitätserhaltung bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom. *Onkologe* 2006; 12: 895-900
40. Hertel H, Köhler C, Elhawary T, et al. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 46-51
41. Ho GYF, Biermann R. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428
42. Hoffmann MS, Cardosi RJ, Roberts WS, Jiorica JV, Grendys EC, Griffin D. Accuracy of pelvic examination in the assessment of patients with operable cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:986-993
43. Hricak H, Gatsonis C, Chi DS. Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: Results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9329-9337
44. IARC Monograph. IARC Monographs in the evaluation of carcinogenic risk to humans. Human papillomaviruses. IARC, Lyon, France, p64
45. Iversen T, Abelers V, Aalders J. Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1981; 57:85-89
46. Jena A, Oberoi R, Rawal S, Das SK, Pantley KK. Parametrial invasion in carcinoma of cervix: role of MRI measured tumour volume. *Br J Radiol* 2005; 78:1075-1077
47. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 528-533
48. Jolley JA, Battista L, Wing D. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature: *Am J Perinatol* 2007; 24: 531-539
49. Kinney WK, Hodge DO, Egorhin EV, Ballard DJ, Podratz KC. Identification of low-risk subset of patients with stage IB invasive squamous cancer of the cervix possibly suited to less radical surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1995; 57: 3-6
50. Köhler C, Altgassen C, Hertel H, Hawary TE, Possover M, Schneider A. Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. *Onkologe* 2001; 7: 842-853
51. Koutsky LA, Holmes KK. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1272-1278
52. Kühn T, Bembenek A, Büchels H, et al. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. *Geburts Frauenheilk* 2003; 63: 835-840
53. Kühn W. Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie und Kolposkopie. *Frauenarzt* 2010; 51: 434-440
54. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaides E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-498

55. Lagasse LD, Creasman WT, Shingleton HM, et al.: Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecology Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1980; 9: 90-98
56. Landoni F, Parma G, Peiretti M, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: S125-S126
57. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 183-186
58. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangnioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 438-443
59. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): A comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol* 2007; 106: 132-141
60. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 35-44
61. Meigs JV. Carcinoma of the cervix: the Wertheim operation. *Surg Gynecol Obstet* 1944; 78: 195-198
62. Millikin DA, Shepherd JH. Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 575-580
63. Morice P, Dargent D, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. First case of a centropelvic recurrence after radical trachelectomy: literature review and implications for the preoperative selection of patients. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 1002-1005
64. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al.: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527
65. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a populationbased case-control study in Columbia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-749
66. Netter FH. *Farbatlanten der Medizin Band 3, Genitalorgane, 2. Auflage*, Thieme 1987
67. Nishio H, Fujii T, Kameyama K, et al. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 51-55
68. Olawaiye A, Del Carmen M, Tambouret R, Goodman A, Fuller A, Duska LR. Abdominal radical trachelectomy: success and pitfalls in a general gynecologic oncology practice. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 506-510
69. Park W, Park YJ, Huh SI. The usefulness of MRI and PET imaging of the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 260-264
70. Pareja FR, Ramirez PT, Borrero FM, Angel CG. Abdominal radical trachelectomy for invasive cervical cancer: a case series and literature review. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 555-560
71. Persson J, Kannisto P, Bossmar T. Robot-assisted abdominal laparoscopic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 564-567
72. Pfliederer A. Maligne Tumoren des Uterus. In: Pfliederer A, Breckwoldt M, Martius G (Hrsg.) *Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage*, Thieme 1999: 192-208

73. Piketty M, Baranger E, Najat M, et al. Ovarian recurrence after radical trachelectomy for adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1382-1383
74. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy of women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 265-272
75. Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: Case report. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 367-370
76. Plante M, Renaud MC, Hoskins JA, et al. Vaginal radical trachelectomy: A valuable fertility-preserving option in the management of the early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 3-10
77. Plante M, Renaud MC, Francois H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: on oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol oncol* 2004;94:614-623
78. Pluta M, Rob M, Charvat R, et al. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer – a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 181-184
79. Ramirez PT, Schmeler KM, Malpica A, Soliman PT. Safety and feasibility of robotic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 512-515
80. Reinhardt MJ, Ehrhrt-Braun C, Vogelsang D. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Detection with MRI imaging and FDG PET. *Radiology* 2001; 218: 776-782
81. Rob L, Pluta M, Robova H. Less radical surgery than radical hysterectomy in early stage cervical cancer – A pilot study. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 148
82. Rob L, Scapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncology* 2010; 7 (Epub ahead of print)
83. Rob L, Pluta M, Strand P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111: S116-S120
84. Rob L, Sharvat M, Robova H, et al. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 304-310
85. Robova H, Pluta M, Hrehorcak M, et al. High-dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy. *Gynecol Oncol* 2008; 18: 1367-1371
86. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001; 357 (9267): 1490-1493
87. Schauta F. Die erweiterte vaginale Totalexstirpation des Uterus bei Kollumkarzinom. *Safar Wien, Leipzig* 1908
88. Schneider A. Zervixkarzinom und Präkanzerosen. www.cervixzentrum.charite.de
89. Schneider A, von Knebel-Doerberitz M, Muth C, Kühn W, von Keyserling H, Glastetter E. Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2008; 14: 147-155
90. Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 11-18
91. Schneider A, Gissmann L. Prävention des Zervixkarzinoms. Screening und Impfung. *Onkologie* 2002; 8: 1053-1063
92. Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2001; 7: 814-826
93. Schorge JO, Knowles LM, Lea JS. Adenocarcinoma of the cervix. *Curr Treat Options Oncol* 2004; 5: 119-127

94. Schwartz SM, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *Am J Epidemiol* 1986; 424: 1045-1047
95. Selman TJ, Mann C, Zamora J, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 855-862
96. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, et al. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer – cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *Br J Obstet Gynecol* 2006; 113: 719-724
97. Silberer H, Wölber L, Fuchs L, Schwarz J. Vergleich von klinischer Untersuchung, NMR und CT. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 837-842
98. Sironi S, Belloni M, Villa G, et al. Clinical stage I carcinoma of the uterine cervix: value of preoperative magnetic resonance imaging in assessing parametrial invasion. *Tumori* 2002;88:291-295
99. Singh N, Titmuss E, Chin Aleong J, et al. A review of post-trachelectomy isthmic and vaginal smear cytology. *Cytopathology* 2004; 15: 97-103
100. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: What percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 183-186
101. Smith JP, Boyle D, Corless D, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1196-2000
102. Sonoda Y, Chi D, Carter J, et al. Initial experiences with Dargent 's operation. The radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 214-219
103. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, et al. A fertility sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients be eligible? *Gynecol Oncol* 2004;95:534-538
104. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: Is it significant ? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 53-57
105. Stegemann M, Louwen M, van der Velden J ,et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 475-480
106. STIKO. Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. *Epidemiol. Bull.* 2009; 32: 319-328
107. Stockler M, Russell P, McGahan S, Elliott PM, Dalrymple C, Tattersall M. Prognosis and prognostic factors in node-negative cervix cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 477-482
108. Strnad P,Robova H,Skapa P,et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:280-284
109. Ungar L,Palfalvi L,Hogg R,et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *Br J Obstet Gynecol* 2005;112:366-369
110. Urist MM, Balch CM, Soong S, Shaw HM, Milton GW, Maddow WA. The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence – 3445 patients with primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1985; 15: 1398-1402
111. van Nagell JR, Roddick JW, Lowin DM. The staging of cervical cancer: inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 973-978

112. van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJW, van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastasis and parametrial involvement in stage IA2 cervical cancer: A population-based study and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 21-26
113. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19
114. Watson M, Saraiya M, Bernard V, et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008; 113: 2855-2864
115. Wertheim E. Zur Frage der Radikaloperation beim Uteruskrebs. *Archiv für Gynäkologie* 1900; 61: 627-641
116. Winter R, Haas J, Reich O, et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 252-257
117. Wittekind C, Klempfner M, Sobin LH. TNM-Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage, Springer Heidelberg, New York 2005
118. Woodman CB, Collins S. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357 (9271): 1831-1836
119. World Health Organization (WHO) 2006. Incidence, mortality and survival database. www.who.int/cancer
120. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007; 110: 1281-1286
121. Wright JD, Li J, Gerhard DS, et al. Human papillomavirus type and tobacco use as predictors of survival in early stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 84-91
122. Zand K, Reinhold C, Abe H, Maheshwari S, Mohamed A, Upegui D. Magnetic resonance imaging of the cervix. *Cancer Imaging* 2007; 7: 69-76

9. Lebenslauf

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

10. Selbständigkeitserklärung

Erklärung

„Ich, Arne Sikora, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Nachweis von Lymphknoten im Parametrium nach radikaler vaginaler Trachelektomie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 12.12. 2010

11. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. A. Schneider, M.P.H., Direktor der Kliniken für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Charité Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin, für die Überlassung des Themas sowie Anregungen und die ständige Bereitschaft, Fragen zu beantworten und die Ergebnisse der Arbeit zu diskutieren.

Besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. L. Morawietz, Arbeitsbereich Pathologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, für die geduldige und kompetente Unterstützung und Beratung. Insbesondere in der Phase der Organisation der Arbeit und der Auswertung der histologischen Präparate war er jeder Zeit ansprechbar.

Frau Dr. rer.nat. G. Siebert danke ich für die Hilfe in Sachen Statistik.

Bei Frau Fernahl, MTA des Institutes für Pathologie der Charité Campus Mitte, bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Erarbeitung des praktischen Teils der Arbeit.