

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

Dissertation

**Neue Aspekte der Behandlung von schwangeren Patientinnen mit
invasivem Zervixkarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Giovanni Di Favero

aus São Paulo, Brasilien

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. Christhardt Köhler

2. P.D. Dr. med. Sven Ackermann

3. P.D. Dr. med. Peter Oppelt

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. <u>Einleitung</u> | 3 |
| 1.1. Zervixkarzinom | |
| 1.2. Zervixkarzinom in der Schwangerschaft | |
| 2. <u>Fragestellung, Material und Methode</u> | 14 |
| 2.1. Technik des laparoskopischen Lymphknotenstagings bei schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom | |
| 2.2. Cisplatin - Chemotherapie in der Schwangerschaft | |
| 3. <u>Ergebnisse</u> | 23 |
| 3.1. Laparoskopisches Lymphknotenstaging vor Einleitung einer onkologischen Therapie bei schwangeren Patientinnen mit einem Zervixkarzinom | |
| 3.2. Cisplatinhaltige Chemotherapie im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester: in vivo Analysen der Cisplatinkonzentrationen im fetomaternalen Kompartiment | |
| 4. <u>Diskussion</u> | 35 |
| 5. <u>Zusammenfassung</u> | 46 |
| 6. <u>Literaturverzeichnis</u> | 47 |
| 7. <u>Eigene Publikationen</u> | 61 |
| 8. <u>Eidesstattliche Erklärung</u> | 63 |
| 9. <u>Danksagung</u> | 64 |
| 10. <u>Lebenslauf</u> | 65 |

1. Einleitung

1.1 – Zervixkarzinom

Epidemiologie und Pathogenese:

Das Zervixkarzinom ist das zweithäufigste Karzinom des weiblichen Genitale mit jährlich mehr als 490.000 Neuerkrankungen weltweit (^{1,2}). Obwohl die Rate an tumorbedingten Todesfällen jährlich um ca. 4% rückläufig ist, wurden in Amerika 2009, entsprechend den Angaben der American Cancer Society, 11.270 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom neu diagnostiziert und 4070 Frauen starben an ihrer Tumorerkrankung (³). In Deutschland wurden 2006 nach Angaben des Robert-Koch-Institutes 5.470 Neuerkrankungen und 2492 Todesfälle an einem Zervixkarzinom registriert (⁴).

Das invasive Zervixkarzinom tritt überwiegend bei Frauen im mittleren Lebensalter auf. Die Diagnose wird zumeist zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr gestellt, nur selten entwickelt sich ein maligner Tumor bei Frauen unter 20 Jahren. Demgegenüber beträgt das Durchschnittsalter der in-situ-Karzinome bei Frauen etwa 35 Jahre. Verschiedene ätiologische und Risikofaktoren für die Tumorentstehung sind bekannt: Infektion mit HPV-Viren, Rauchen, Immunsuppression (\pm HIV-Infektion), Chlamydieninfektion, Anwendung von oralen Kontrazeptiva, mehrere Sexualpartner in der Anamnese, mehrfache Schwangerschaften, junges Alter beim ersten sexuellen Kontakt bzw. der ersten Entbindung und eine positive Familienanamnese für ein Zervixkarzinom (^{5,6}).

Der wichtigste Risikofaktor jedoch ist eine Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV-Viren), die sexuell übertragen werden. Die Prävalenz der HPV-Infektion in der weiblichen Bevölkerung variiert stark und differiert von Land zu Land (⁷). Bezugnehmend auf die Daten der American Cancer Society sind bis zu 80% aller Frauen, die jemals sexuell aktiv waren, mit HPV-Viren irgendwann in ihrem Leben infiziert worden. Bei 80% der

infizierten Patientinnen ist eine Spontanremission der Infektion innerhalb von 18 Monaten nachzuweisen, während 20% der Frauen eine prä-invasive Läsion der Zervix uteri (CIN) entwickeln ⁽⁸⁾. Die Infektion mit HPV Viren betrifft vorwiegend junge Frauen und tritt wesentlich seltener bei Frauen über 30 Jahren auf. HPV-Viren umfassen eine Gruppe von mehr als 200 verschiedenen Typen. Diese werden unterteilt in 2 Hauptgruppen: high-risk Typen, die hauptverantwortlich für die Entstehung des Zervixkarzinoms sind, und low-risk Typen (insbesondere Typ 6 und 11), die mehr mit der Entstehung von Genitalwarzen und nur selten mit einem Zervixkarzinom assoziiert sind ⁽⁹⁾.

Der Nachweis von HPV-Hochrisikoviren ist in mehr als 99.7% der Zervixkarzinome möglich ^(10,11). Umgekehrt entwickeln aber nur 1%-2% der mit HPV-Viren infizierten Frauen einen invasiven Tumor ⁽¹²⁾. Mehr als 70% aller invasiven Karzinome der Zervix uteri sind durch HPV 16 oder 18 Viren verursacht ⁽¹¹⁾. Die HPV-Hochrisikotypen sind auch assoziiert mit anderen anogenitalen Karzinomen wie z.B. dem Vulvakarzinom und Vaginalkarzinom der Frau, dem Peniskarzinom des Mannes und dem Analkarzinom bei beiden Geschlechtern ⁽¹³⁾.

Diagnose:

Die Frühstadien des Zervixkarzinoms verursachen zumeist keine Beschwerden ⁽⁶⁾. Initiale Symptome können Blutungsstörungen, wie z.B. postkoitale Blutungen, postmenopausale Blutungen, Metrorrhagien und Hypermenorrhoen, oder ein verstärkter Ausfluss, eine sekundäre Dyspareunie oder ein neu aufgetretener Beckenschmerz sein ⁽⁵⁾.

Zur Früherkennung des Zervixkarzinoms dient die (regelmäßige) zytologische Krebsvorsorgeuntersuchung nach Papanicolaou, die in Deutschland als opportunistisches Screening durchgeführt wird. Bei zytologischen Auffälligkeiten sollte eine Kolposkopie der Portio vaginalis cervicis uteri angeschlossen werden und ggf. eine

Biopsie zur histologischen Untersuchung gewonnen werden (^{14,15}). Es stehen, je nach Ausdehnung der Läsion, verschiedene Möglichkeiten der Biopsie zur Verfügung; von der Knipsbiopsie über die endocervicale Curettage bis zur Konisation (als LEEP oder Messerkonisation) (^{14,15,16}).

Histologisch sind 2 Haupttypen des Zervixkarzinoms bekannt, wobei das Plattenepithelkarzinom mit 80%-90% die häufigere Form ist. Die verbleibenden 10%-20% sind Adenokarzinome der Zervix uteri (¹⁷). Die onkologische Prognose für beide Tumortypen ist identisch, wenn entsprechende Stadien und Standardtherapien verglichen werden (¹⁸). Andere histologische Formen, wie das adenosquamöse, das kleinzellige und das neuroendokrine Karzinom sind selten (unter 1%), weisen aber eine abweichende Prognose auf.

Staging und Prognose:

Für die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms werden 2 Klassifikationssysteme benutzt, das FIGO-System (International Federation of Gynecology and Obstetrics) und das TNM (Tumor-Node-Metastasis) Stagingssystem (¹⁹). Das FIGO System basiert allein auf der klinischen Untersuchung (und damit der Erfahrung des Untersuchers) und erlaubt nur die Hinzuziehung der Ergebnisse von Palpation, Inspektion, histologischem Befund nach Biopsie oder Konisation, Zystoskopie, Rektoskopie, i.v.-Urogramm und Röntgen der Lunge und des Skelettes (²⁰). Demgegenüber bezieht das TNM-System die histologischen Befunde nach operativer Therapie, insbesondere den Nodalstatus, mit ein und wird deshalb besonders als postoperatives Stagingssystem genutzt (²¹). Die FIGO Klassifikation definiert die Stadien 0-IV (²⁰):

Stadium 0: Epithelveränderung ohne Invasion in das Stroma (Carcinoma in situ)
Stadium I: Tumor begrenzt auf die Zervix uteri
IA: Tumor nur mikroskopisch zu diagnostizieren, keine sichtbare Läsion

- IA1: Stromainvasion von weniger als 3 mm in der Tiefenausdehnung und 7 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
- IA2: Stromainvasion zwischen 3 und 5 mm in die Tiefe und mit einer horizontalen Ausbreitung von 7 mm oder weniger
- IB: sichtbare Veränderung oder mikroskopische Läsion mit mehr als 5 mm Tiefenausdehnung und/oder mehr als 7 mm horizontale Größe
- IB1: sichtbare Läsion 4 cm oder kleiner in der größten Ausbreitung
- IB2: sichtbarer Tumor größer als 4 cm
- Stadium II: Ausbreitung über die Zervix uteri hinaus
 - IIA: ohne parametranne Infiltration, aber Beteiligung der oberen zwei Drittel der Scheide
 - IIB: mit parametraner Invasion
- Stadium III: Tumorausdehnung bis zur Beckenwand oder dem unteren Vaginaldrittel
 - IIIA: Beteiligung des unteren Scheidendrittels
 - IIIB: Ausdehnung bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose (bzw. stumme Niere)
- Stadium IVA: Invasion in die Blasen- oder Rectummucosa und/oder Ausbreitung im kleinen Becken
- Stadium IVB: Fernmetastasen

Die Prognose für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom hängt vor allem vom initialen Tumorstadium ab (^{22,23}). Darüberhinaus beeinflussen weitere histopathologische Faktoren signifikant die Prognose, wie das Grading und der Nachweis einer lymphangischen (lymph vascular space involvement = LVSI) oder hämangischen Karzinose (vascular space involvement = VSI) (^{23,24}). Für Plattenepithelkarzinome scheint gegenwärtig das Tumor-Grading prognostisch nicht so relevant zu sein; demgegenüber kommt dem Grading bei Adenokarzinomen eine größere Bedeutung zu (¹⁸). Die Penetration von Tumorzellen durch die Endothelschicht in Lymphspalten und Blutgefäße ist ein entscheidender Faktoren im Prozess der Tumorausbreitung, Lymphknotenmetastasierung und Fernmetastasierung (^{25,26,27}).

Mit einer stadienadaptierten Behandlung überleben 80% - 90% der Patientinnen mit einem Stadium I eines Zervixkarzinoms und 50% bis 65% mit einem Tumorstadium II 5 Jahre nach Diagnosestellung. Die Prognose in den fortgeschrittenen Stadien ist deutlich schlechter mit nur 25% bis 35% überlebender Frauen im Stadium III und 15% oder weniger im Stadium IV der Erkrankung nach 5 Jahren ⁽²⁸⁾. In allen Tumorstadien, insbesondere aber in den frühen, ist der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor. In den Stadien I und II werden in bis zu 20% der Patientinnen Lymphknotenmetastasen gefunden, wodurch sich die Überlebensprognose von 85% auf 50% signifikant verschlechtert ^(29, 30).

Therapie des invasiven Zervixkarzinoms:

Die Behandlung des Zervixkarzinoms wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst, vor allem durch das Tumorstadium (und damit die Tumorgröße), durch zusätzliche histopathologische Risikofaktoren (s.o.), den Wunsch nach Fertilitätserhalt, das Alter der Patientin und deren Gesundheitszustand. Mögliche Optionen umfassen die chirurgische Therapie, die Chemotherapie und die Radiotherapie, zumeist als kombinierte Radiochemotherapie ⁽³¹⁾.

Ein mikroinvasives Karzinom (Stadium IA1) kann durch eine einfache Hysterektomie behandelt werden ⁽³²⁾. Für Patientinnen, die eine Fertilitätserhaltung wünschen, kann alternativ eine lokal chirurgische Sanierung mittel LEEP oder Messer-Konisation mit gleicher onkologischer Sicherheit erfolgen. Da das Risiko einer nodalen Metastasierung im Stadium IA1 unter 1% liegt, besteht keine Indikation zur systematischen Lymphonodektomie ⁽³³⁾. Eine Sentinel-Lymphonodektomie kann den Patientinnen angeraten werden. Ab dem Stadium IA2 besteht die Indikation zur radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie ^(5, 33, 34). Alternativ können Patientinnen mit einem frühinvasiven Karzinom uterus-sparend mittels radikaler (vaginaler oder

abdominaler) Trachelektomie behandelt werden, wenn der Tumor kleiner als 2 cm ist und Lymphknotenmetastasen histologisch ausgeschlossen wurden (^{35, 36}).

Tumoren der Stadien IB1, IB2 und IIA können entweder durch radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie oder durch eine primäre kombinierte Radiochemotherapie erfolgreich behandelt werden (^{5, 31, 37}). Die Bestrahlung im Rahmen der Radiochemotherapie muss dabei immer eine externe Beckenbestrahlung (EBRT) und eine intracavitäre Afterloadingtherapie umfassen. Patientinnen, die initial chirurgisch behandelt wurden, aber histologisch Risikofaktoren für eine Rezidiventwicklung zeigen (positive Lymphknoten, R1-Resektion, parametraner Befall, LVSI, tiefer Zervixstromabefall, Adenokarzinom als histologischer Typ) sollten adjuvant radiochemotherapiert werden. Die Kombination aus radikaler Chirurgie und platinbasierter Radiochemotherapie sollte wegen erhöhter Toxizität jedoch vermieden werden (³⁸).

Lokal fortgeschrittene Tumorstadien (IIB-IVA) werden fast ausschließlich mittels primärer Radiochemotherapie behandelt (³⁹). Beim Nachweis von Fernmetastasen sollte eine palliative Chemotherapie eingeleitet werden. Cisplatin ist allein oder in Kombination mit der Bestrahlung die effektivste chemotherapeutische Substanz beim Zervixkarzinom (^{40, 41}).

1.2 . Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

In den letzten Jahren ist eine zunehmende Inzidenz von Karzinomen während der Schwangerschaft in den entwickelten Industrienationen zu beobachten. Dies ist vor allem auf das tendenziell höhere Durchschnittsalter der Gebärenden mit einem hohen Anteil von Frauen älter als 30 Jahre zurückzuführen. Parallel dazu kommt eine signifikante Abnahme der Geburtenzahl mit einem Trend zur Ein-Kind-Familie, so dass die Diagnose eines Karzinoms in der Schwangerschaft oft die einzige Schwangerschaft der Frau

betrifft. Das synchrone Auftreten von Schwangerschaft und Zervixkarzinom stellt ein großes und schwerwiegendes Problem für die betroffenen Paare, Ärzte und Angehörigen dar und erfordert eine besondere interdisziplinäre Expertise zur Beratung und Behandlung dieser Patientinnen, insbesondere, wenn die Schwangerschaft ausgetragen werden soll (^{42,43}).

Das Zervixkarzinom ist das häufigste solide Karzinom in der Schwangerschaft mit einer geschätzten Inzidenz von 1-2 pro 1.200-10.000 Schwangerschaften, obwohl die Abnahme eines Papanicolaou Testes essentieller Bestandteil der Schwangerenvorsorge in Deutschland ist (^{15,16,44,45}). Circa 3% aller neu diagnostizierten Zervixkarzinome betreffen schwangere Patientinnen. Die betroffenen Frauen sind durchschnittlich Mitte Dreißig und damit 10 Jahre jünger als nichtschwangere Frauen (^{44,45,46}).

Ein Zervixkarzinom in der Schwangerschaft wird zumeist in einem frühen Stadium diagnostiziert und verursacht oft keine Symptome. Die Mehrheit der Tumoren (63%) wird über einen auffälligen zytologischen Befund festgestellt. Ebenso wie bei nichtgraviden Patientinnen sollten eine Kolposkopie und ggf. gezielte Biopsie angeschlossen werden. Der Nachweis einer Dysplasie rechtfertigt ein abwartendes Verhalten bis zum Wochenbett. Dagegen sollte eine Konisation bzw. LEEP bei einer schwangeren Patientin nur bei strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, um ein mikroinvasives Karzinom (Biopsie) zu bestätigen oder auszuschließen. Mögliche Komplikationen einer Konisation in der Schwangerschaft sind eine starke Blutung (5%-15%), ein spontaner Abort (7%-50%) oder eine Frühgeburt (10%). Die optimale Zeitspanne ist im zweiten Trimenon zwischen 14. und 20.SSW (^{47,48,49,50,51}).

Die Verteilung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen ebenso wie die Prävalenz von histopathologischen Risikofaktoren scheinen sich bei schwangeren und

nichtschwangeren Patientinnen mit einem Zervixkarzinom nicht zu unterscheiden (⁴⁶). Auch wurde eine transplacentare Tumorausbreitung bisher nicht beobachtet.

Das Staging des Zervixkarzinoms entsprechend der FIGO unterscheidet sich nicht von dem nichtschwangerer Patientinnen und basiert einzig auf der klinischen Untersuchung und der histologischen Sicherung des Karzinoms. Aufgrund der Schwangerschaft kann lediglich das MRT zusätzlich eingesetzt werden zur Beurteilung der Tumorgröße sowie einer parametranen oder vaginalen Infiltration. Die Sensitivität hierfür beträgt zwischen 90%-95%, für die Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen aber nur 30% (^{52, 53, 54}). Erfreulicherweise wird die überwiegende Mehrheit der Zervixkarzinome (ca. 70%) in einem frühen Stadium diagnostiziert, so dass ein operables Stadium 2-3 x häufiger vorgefunden wird als außerhalb der Schwangerschaft (^{44, 45, 46}).

Die Therapie des Zervixkarzinoms außerhalb der Schwangerschaft ist stadienabhängig durch randomisierte Studien gut definiert (⁵⁵). Im Gegensatz dazu existieren nur wenige nationale Empfehlungen und Konsensusstatements zur Therapie von schwangeren Frauen mit einem Zervixkarzinom. Zudem haben diese Empfehlungen nur eine sehr geringe Evidenz, da keine großen Studien zu diesem Thema existieren (^{56, 57, 58, 59, 60, 61, 62}).

In der Vergangenheit bestand die Therapie des Zervixkarzinoms vor der 20.SSW in der Schwangerschaftsbeendigung und nachfolgenden onkologischen Therapie. In Einzelfällen und kleinen Fallserien konnte jedoch die Therapieverzögerung bis zur fetalen Lebensfähigkeit ohne onkologischen Nachteil nachgewiesen werden (^{46, 63}). Damit scheint die Schwangerschaft selbst die Biologie eines Zervixkarzinoms nicht zu verschlechtern. Zusammen mit deutlichen Fortschritten der Neonatologie gewinnt dieses Konzept zunehmend an Bedeutung, insbesondere bei Tumor-Diagnosestellung im

zweiten Trimester (⁴⁵). Im Gegensatz dazu sind aber auch Einzelfälle einer raschen Tumorprogression in der Schwangerschaft beschrieben worden (^{64, 65, 66, 67}).

Die Therapie des Zervixkarzinoms bei gleichzeitiger Schwangerschaft hängt von vielen Faktoren ab: dem Tumorstadium (Tumorgöße), einem Lymphknotenbefall, dem Zeitpunkt der Schwangerschaft, dem histologischen Typ und dem Wunsch der Patientin zur Erhaltung der Schwangerschaft und der Fertilitäts-erhaltung. Das Spektrum möglicher Behandlungsoptionen umfasst: eine radikale Hysterektomie mit Fetus in situ oder in Kombination mit einem Kaiserschnitt (⁶⁸), eine abdominale radikale Trachelektomie (^{69, 70, 71, 72}), eine vaginale radikale Trachelektomie (^{73, 74}), eine Chemotherapie in Verbindung mit einer Konisation (⁷⁵), das laparoskopische Staging gefolgt von einer neoadjuvanten Chemotherapie und radikalen Hysterektomie nach Kaiserschnitt (^{76, 77, 78}), eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einem Kaiserschnitt und Radiochemotherapie (^{79, 80}), eine primäre Radiochemotherapie mit/ohne Curettage des Uterus (⁶⁸), eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von der Entbindung und definitiven Radiochemotherapie (⁶⁸) oder eine Verlängerung der Schwangerschaft bis zur kindlichen Reife und Beginn der onkologischen Therapie nach Entbindung (^{81, 82, 83}).

Bei frühen Tumorstadien des Zervixkarzinoms scheint eine Verzögerung der onkologischen Therapie bis zu 12 Wochen nicht das onkologische Outcome zu beeinflussen (⁴⁵). Der beste Zeitpunkt der Entbindung ist nicht definiert, aber vorwiegend an einer geringen neonatalen Komplikationsrate infolge Frühgeburtlichkeit orientiert (>32.SSW) (^{84, 85}). Als Entbindungsmodus wird weltweit die Schnittentbindung präferiert, da sie ohne Risiko für ein Geburtshindernis und eine Blutung aus dem Tumor ist und die Entstehung von Metastasen in der Episiotomiewunde vermeidet (⁶⁴).

Auch bei schwangeren Patientinnen mit einem Zervixkarzinom stellen Lymphknotenmetastasen den wichtigsten prognostischen Faktor dar (29³⁰). Trotz

Fortschritten in der Bildgebung erlaubt nur die (laparoskopische) Entfernung der pelvinen Lymphknoten eine histologische Evaluierung und damit die grundlegende Entscheidung bezüglich eines Fortbestehens der Schwangerschaft (⁸⁶). Eine Entscheidung zur Fortsetzung der Schwangerschaft kann bei freien Lymphknoten mit hoher Sicherheit getroffen werden, während bei positiven Lymphknoten eine sofortige definitive Tumorthherapie erfolgen sollte (⁸⁷).

Operative abdominale Eingriffe in der Schwangerschaft, insbesondere ab dem 2. Trimenon, stellen durch die Uterusgröße und gesteigerte Perfusion immer eine besondere chirurgische Herausforderung dar (^{88, 89}). Seit der ersten Beschreibung einer laparoskopischen pelvinen Lymphonodektomie bei einer schwangeren Patientin mit einem Zervixkarzinom durch Hertel et al. 2001 wurden weitere 10 komplikationslose Fälle veröffentlicht (^{87, 90, 91}).

Eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) zur Behandlung eines Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft mit dem Ziel der Verzögerung der definitiven onkologischen Therapie bis zur Lebensfähigkeit des Kindes erscheint eine vielversprechende Option. Bei Patientinnen mit einem großen Tumor, einem Tumorrest nach Konisation oder anderen Risikofaktoren und einem langen Intervall der notwendigen Therapieverzögerung vermag die NACT eine lokale Tumorprogression und Mikrometastasierung zu verhindern. Jedoch beruhen die Erfahrungen mit diesem Konzept auf 11 Einzelbeschreibungen weltweit und werden kontrovers diskutiert wegen eines potentiell schädlichen Übertrittes auf den Fetus. Die wenigen Erfahrungen zeigen, dass eine chemotherapeutische Behandlung im 2. und 3. Trimester relativ sicher erscheint, auch wenn bisher keine in-vivo Daten zur placentaren Passage vorliegen (^{43, 44, 84}). Schwangerschaftsbedingte physiologische Veränderungen wie eine gesteigerte Nierenfiltration, eine höhere Lebermetabolisierung und ein erhöhtes

Plasmavolumen können die Pharmakokinetik von Chemotherapeutika verändern. Die Amnionflüssigkeit kann als dritter Raum für bestimmte Medikamente fungieren. Cisplatin ist ein platinbasiertes Chemotherapeutikum und stellt für die Therapie des Zervixkarzinoms das wirksamste bekannte Medikament dar ⁽⁹²⁾. Cisplatin ist zu mehr als 90% proteingebunden und wird überwiegend renal metabolisiert und ausgeschieden. Seine Halbwertszeit beträgt zwischen 30 und 100 Stunden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben seine mutagene und teratogene Wirkung nachgewiesen ^(93, 94). Cisplatin hat zudem bekannte nephrotoxische, neurotoxische, emetogene, ototoxische, und hämatotoxische Nebenwirkungen und kann einen Haarausfall und Elektrolytverschiebungen bedingen.

Beim Menschen ist Cisplatin fast vollständig an Serumalbumin gebunden. Nur der freie Anteil ist metabolisch aktiv und kann potentiell die Placentaschranke überwinden. Die schwangerschaftsbedingte geringere Albuminkonzentration führt zu einem höheren Anteil ungebundenen Cisplatins und kann damit das Risiko einer mütterlichen und kindlichen Toxizität erhöhen ⁽⁶³⁾. Bisher wurden bei 5 Neugeborenen Platinabbauprodukte nachgewiesen, deren Mütter in der Schwangerschaft chemotherapiert wurden ^(92, 95).

Bis heute wurden weltweit 40 Frauen mit einer platinhaltigen Chemotherapie in der Schwangerschaft behandelt (43,^{77, 78, 92}, ^{Error! Bookmark not defined.}). Dabei trat eine fetale Malformation (Hydrocephalus) auf, aber ein kausaler Zusammenhang ist nicht bewiesen. Es traten unter der Therapie keine schweren mütterlichen Toxizitäten auf, fetalerseits jedoch 1x ein Hydramnion, 2 x ein Oligohydramnion und 3 x eine intrauterine Gewichtsretardierung. Die postpartale Untersuchung war bei den meisten Kindern unauffällig.

2. Fragestellung, Material und Methode

2.1. Technik des laparoskopischen Lymphknotenstaging bei schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit soll die operative Machbarkeit, Sicherheit und onkologische Wertigkeit der laparoskopisch pelvinen Lymphonodektomie zur weiteren Therapieentscheidung bei schwangeren Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom untersucht werden. Dazu wurden die Behandlungsunterlagen aller Frauen, die mit dieser Fragestellung zwischen 1999 und 2010 überwiesen wurden, analysiert. Nach Zustimmung der jeweiligen Ethikkommissionen konnten retrospektiv 18 Patientinnen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Friedrich-Schiller-Universität Jena, die eine transperitoneale pelvine LNE in der Schwangerschaft erhalten hatten, identifiziert werden. Es wurden folgende Angaben erfasst: Alter der Patientin bei Diagnosestellung, Datum der Operation (LNE), Tumortyp, Grading, LVSI-Status, FIGO-Stadium, Schwangerschaftswoche bei Diagnosestellung und zum Zeitpunkt der Operation, Anzahl und Befund der entnommenen Lymphknoten, Schwangerschaftsalter bei Entbindung, Entbindungsmodus, Art der definitiven onkologischen Behandlung, eventuelle adjuvante Therapie und onkologische Ergebnis.

Die Lymphknotenentfernung erfolgte bei allen Patientinnen als transperitoneale bilaterale pelvine laparoskopische Lymphonodektomie. Die Operationen wurden immer in Intubationsnarkose durchgeführt. Bei einigen Patientinnen erfolgte zur Vermeidung eines Spätabortes eine perioperative prophylaktische Tokolyse. Die Technik der laparoskopischen LNE ist mehrfach beschrieben worden und soll hier nur kurz dargestellt werden (^{95, 96}): alle Patientinnen wurden in tiefer Trendelenburgposition gelagert. Nach

Anlegen eines Pneumoperitoneums wurden 5 Trokare platziert: ein 10 mm Trokar am Nabel (oder 2 – 4 cm höher bei fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen) für die Optik; zwei 5 mm Trokare im Unterbauch rechts und links lateral der Aa. epigastricae inferiores (Höhe von der Spina iliaca anterior inferior in Korrelation zur Schwangerschaftsgröße) und einen weiteren 5 mm Trokar in der Mittellinie unterhalb des Nabeltrokars. Ein fünfter Trokar mit 10 mm Durchmesser wurde im linken Oberbauch in der Medioclavicularlinie eingebracht zur Retraktion des Uterus und zur Entfernung der gewonnenen Lymphknoten mit einem Endobag. In Abhängigkeit von schwangerschaftsspezifischen Faktoren (SSW, Gemini) mussten individuelle Modifikationen der Trokaranordnung erfolgen. Vor der LNE erfolgte die eingehende Inspektion der Abdominalhöhle, um eine intraabdominale Tumoraussaat auszuschließen. Bei Schwangerschaften > 15. SSW wurde anschließend die Patientin auf die kontralaterale Seite gedreht, um den großen Uterus maximal aus dem Becken und dem Operationsgebiet verlagern zu können. Ohne Durchtrennung des Ligamentum rotundum wurde lateral des Ligamentum infundibulopelvicum das Peritoneum bis weit in den Bereich der parakolischen Rinne gespalten. Nach Identifikation des Ureters wurden die pararektale und paravesicale Grube eröffnet. Die Lymphonodektomie umfasste die iliac communen, iliacal externen, obturatoren und iliacal internen Lymphknoten (Abbildung 1 und 2). Zusätzlich wurde bei einigen Patientinnen in Abhängigkeit von der initialen Diagnosestellung und dem Tumorstadium eine Konisation oder Re-Konisation durchgeführt. Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Zervixinsuffizienz (Zervixlänge unter 20 mm) erfolgte individuell die Anlage einer Cerclage.

Alle entfernten Lymphknoten wurden in identischer Weise pathologisch aufgearbeitet. Bei makroskopischem Tumornachweis in den Lymphknoten wurden nur einzelne Schnitte angefertigt (Abbildung 3). Bei normal erscheinenden Lymphknoten

wurden Schnitte entlang der Längsachse alle 3 – 4 mm durchgeführt und routinemäßig gefärbt (HE). Immunhistochemische Untersuchungen der Lymphknoten waren nicht routinemäßig vorgesehen.

Bei histologisch bestätigten tumorfreen Lymphknoten wurde allen Patientinnen ein schwangerschafterhaltendes abwartendes Vorgehen bis zur kindlichen Reife empfohlen. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen wurden die Patienten eher im Sinne einer Schwangerschaftsbeendigung beraten, um unverzüglich mit einer stadienadaptierten Tumorthherapie anfangen zu können.

Nach dem chirurgischen Staging und beim Wunsch der Schwangerschaftserhaltung erfolgten eine kindliche Überwachung in 4-wöchigen Abständen mittels fetaler Biometrie und Dopplersonographie. Die mütterlichen Untersuchungen beinhalteten zum einen die Vorgaben der Schwangerenvorsorge als auch die lokale Tumorkontrolle mittels Spiegeleinstellung und Kolposkopie (Abbildung 4) und bei einigen Patientinnen zusätzlich ein MRT (Abbildung 5), um eine rasche Tumorprogression auszuschließen. Die geplante Entbindung erfolgte bei allen Frauen zwischen der 32. und 36. SSW entsprechend den geburtshilflichen und onkologischen Befunden. Eine kindliche Lungenreifung mit Kortikosteroiden wurde bei allen Schwangeren vor dem geplanten Kaiserschnitt appliziert. Entsprechend der individuellen Entscheidung der Patientinnen und den onkologischen Befunden erfolgte die definitive operativ-onkologische Therapie entweder simultan mit der Entbindung als radikale Hysterektomie oder als radikale Trachelektomie 6 Wochen postpartal.

Alle Nachsorge-Informationen wurden durch eine Telefonbefragung der Patientin oder ihres behandelnden Frauenarztes gewonnen.

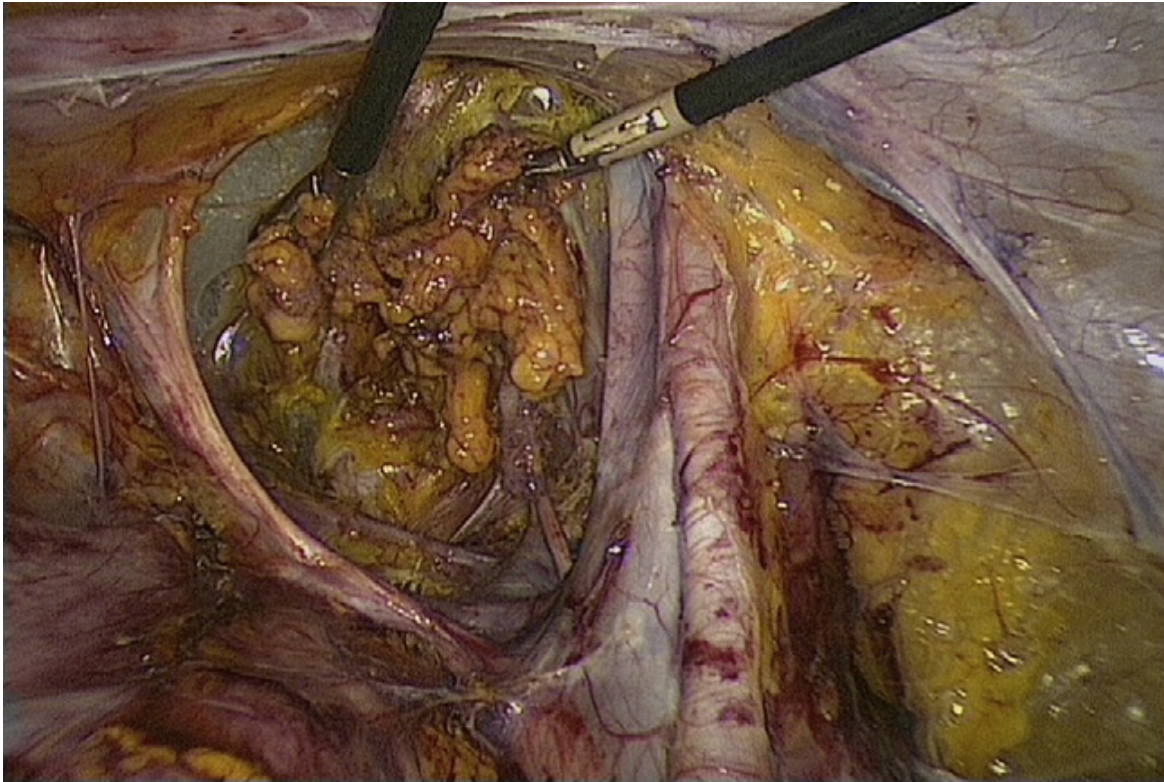


Abbildung 1: Situs nach rechtsseitiger laparoskopischer pelviner Lymphonodektomie. Die bereits mobilisierten Lymphknoten werden mit Faszangen gehalten.

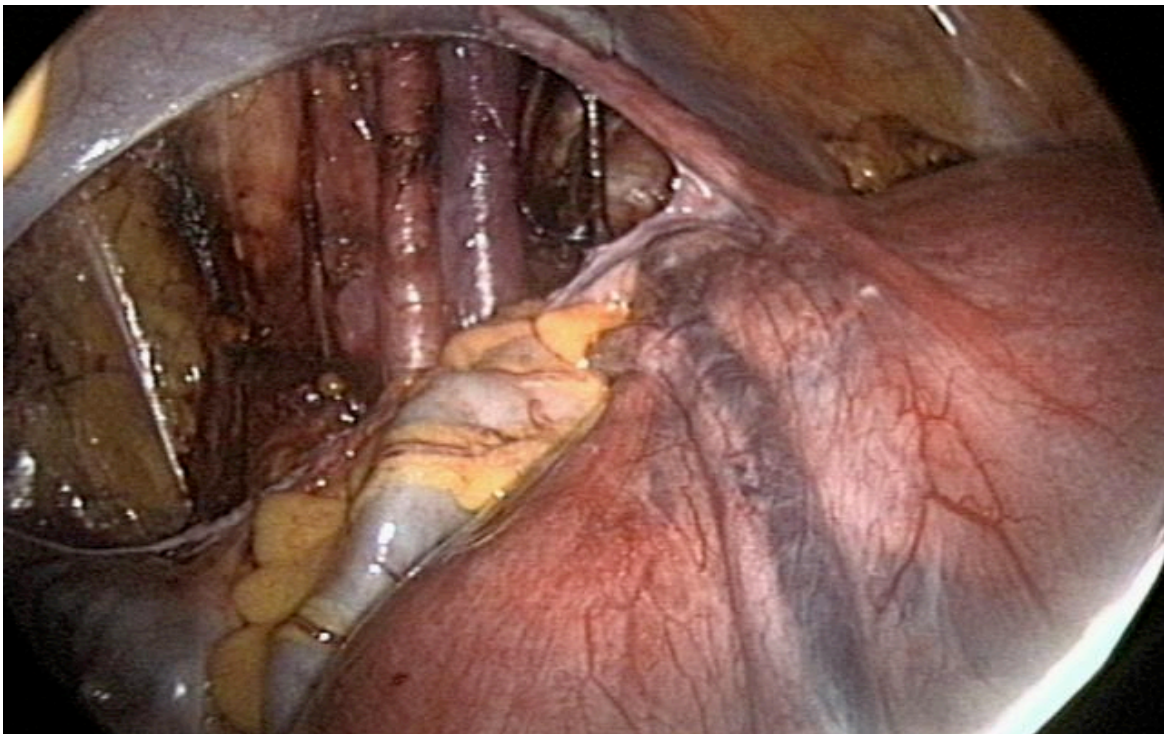


Abbildung 2: Situs nach linksseitiger laparoskopischer pelviner Lymphonodektomie

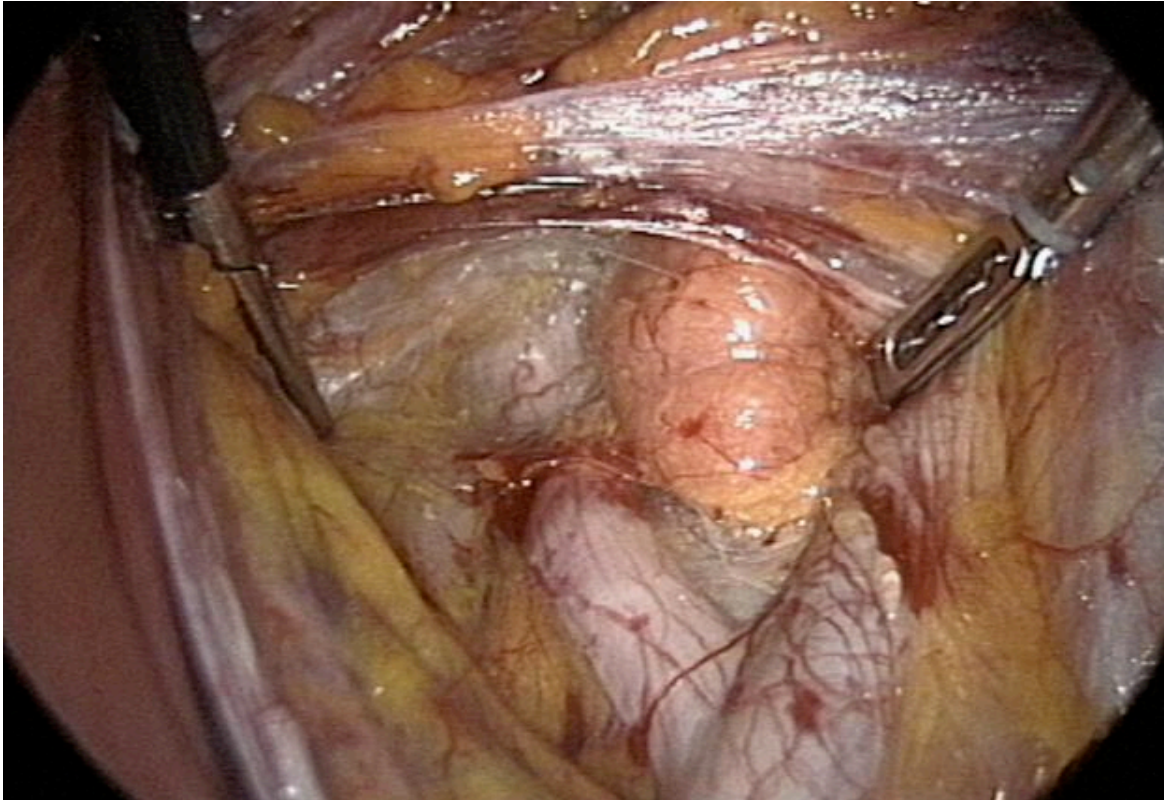


Abbildung 3: Tumor-positiver Lymphknoten rechts bei einer 38-jährigen Patientin mit Adenokarzinom der Zervix FIGO IB

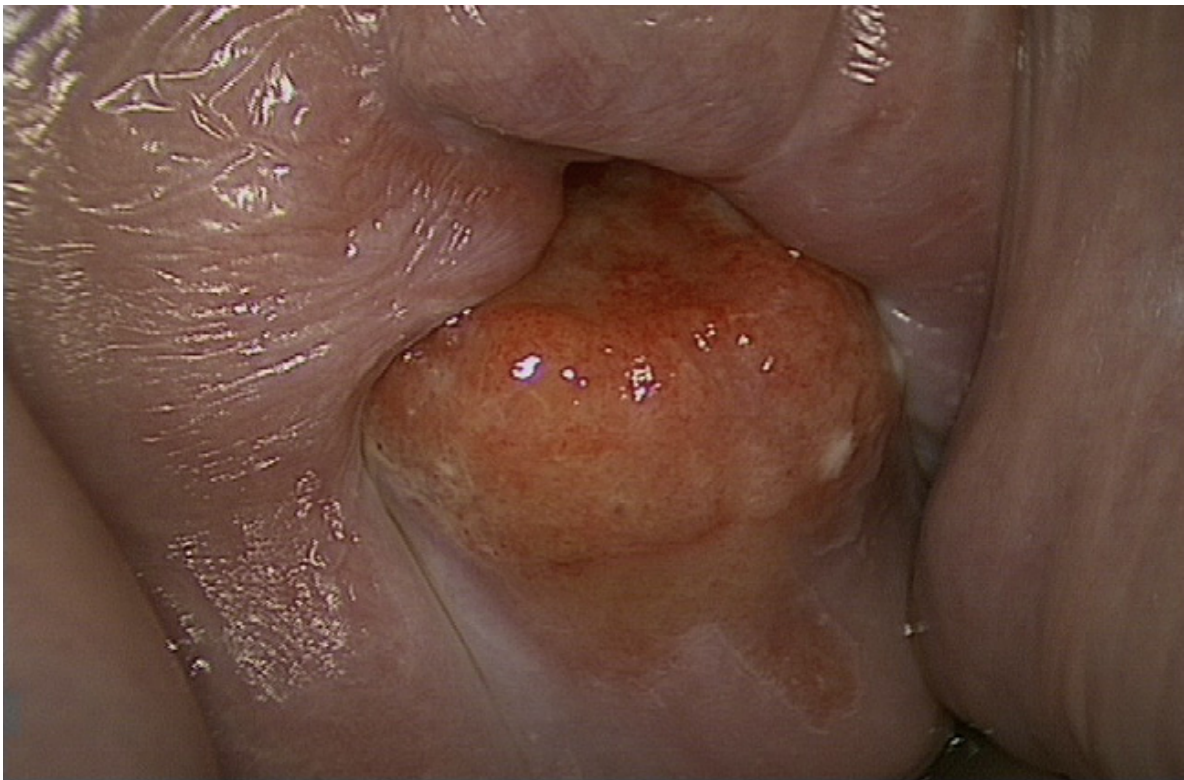


Abbildung 4: Tumorkontrolle im 2.+3. Trimenon mittels Kolposkopie.



Abbildung 5: Mütterliche Überwachung während der onkologischen Therapieverzögerung mittels MRT (Zervixkarzinom und simultane Zwillingsschwangerschaft)

2.2. Cisplatin – Chemotherapie in der Schwangerschaft

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit werden die Daten einer prospektiven in-vivo Analyse der Cisplatinkonzentrationen bei Patientinnen, die wegen eines Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft mit Cisplatin behandelt wurden, analysiert.

Im Zeitraum von Mai 2008 bis Januar 2010 wurden 6 Patientinnen im Alter zwischen 29 -36 Jahren in der 15. – 22. SSW mit einem gleichzeitigen Zervixkarzinom in unsere Klinik überwiesen. Bei 4 Patientinnen wurde ein Plattenepithelkarzinom, bei zwei weiteren ein Adenokarzinom diagnostiziert. Eine Patientin (No. 6) tastete in der 19. SSW einen vergrößerten supraclavikulären Lymphknoten. Nach serologischem Ausschluss einer möglichen infektiösen Genese erfolgte eine Stanzbiopsie des Lymphknotens, die ein HPV 16 positives Plattenepithelkarzinom ergab. Eine HNO-ärztliche Untersuchung ergab keinen Anhalt für einen Kopf-Hals-Tumor. Die gynäkologische Untersuchung, einschließlich mehrerer Biopsien der Zervix, ergab ebenfalls keinen Anhalt für Malignität. Aufgrund des unklaren Primärtumors wurde ein PET-CT vor der geplanten Schwangerschaftsbeendigung durchgeführt, das hot spots links pelvin (4x5cm), links supraclaviculär und in der paraaortal darstellte (Abbildung 6). Anamnestisch erwähnenswert war die Tatsache einer Konisation zwei Jahre zuvor mit dem Ergebnis eines Carcinoma in situ. Die Nachbefundung des Konus konnte eine vormals nicht entdeckte Invasion nicht sicher ausschließen. In Kenntnis der Diagnose eines lymphogen metastasierten (Rezidiv-)Zervixkarzinoms entschied sich das Paar für die Fortsetzung der Schwangerschaft. Wegen einer zunehmenden Beinschwellung links ohne Thrombosezeichen wurden im Konsens die selektive linksseitige scalene Lymphknotenentfernung, die pelvine LNE links und eine Panendoskopie in Narkose durchgeführt.



Abbildung 6: PET-CT in der 19. SSW mit positiven Lymphknoten links pelvin (Pat.-Nr. 6)

Ebenso entschieden sich alle 5 Patientinnen mit der Primärdiagnose des Zervixkarzinoms nach ausführlicher interdisziplinärer Aufklärung für die Fortsetzung der Schwangerschaft bis zur sicheren Lebensfähigkeit des Kindes. Eine laparoskopische transperitoneale pelvine LNE wurde bei allen Patientinnen zwischen der 15. und 22. SSW durchgeführt. Anschließend erhielten alle 6 Frauen aufgrund einer Risikokonstellation (R1-Resektion lokal, LVSI, G3) eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m^2 Körperoberfläche d1-3, q21X3 (n=5), X2 (n=1), beginnend zwischen der 17. bis 23. SSW. Eine antiemetisch-supportive Therapie wurde parallel appliziert, bestehend aus 8 mg Ondansetron 3 x täglich i.v., Dexamethason 4mg oral 3 x täglich und einer Hydratation mit 1 Liter isotonischer NACL-Lösung mit Mannitol vor der

Cisplatingabe. Bei einer Patientin wurde eine Amniocentese aus fetaler Indikation durchgeführt (**Error! Bookmark not defined.**).

Die fetale Sonographie und die Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen der Mutter erfolgten alle 4 Wochen. Zusätzlich wurden zu jeder Konsultation eine vaginale Untersuchung und eine Kolposkopie durchgeführt, um eine Tumorprogression feststellen zu können. Dazu diente auch die Anfertigung eines Becken-MRT zwischen dem 2. und 3. Chemotherapiezyklus. Vor der elektiven Schnittentbindung wurde eine Lungenreifeinduktion mit 12 mg Betamethason vorgenommen. Der Kaiserschnitt erfolgte in der 32.-35. SSW in Kombination mit einer radikalen (n=5) oder einfachen (n=1) Hysterektomie. Während der Operation wurden zeitgleich Proben des mütterlichen Blutes, des Nabelschnurblutes und des Fruchtwasser zur Cisplatinkonzentrationsanalyse abgenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Laparoskopisches Lymphknotenstaging vor Einleitung einer onkologischen Therapie bei schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom

Es konnten 18 Patientinnen identifiziert werden, die während der Schwangerschaft aufgrund eines Zervixkarzinoms laparoskopisch pelvin lymphonodektomiert wurden (Tabelle 1). Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 32 Jahre (\pm 3Jahre). Alle Patientinnen wiesen bei Diagnosestellung ein frühes Zervixkarzinom (Stadium I und II) auf: 2 x FIGO IA1 mit extensivem lymphangischen Befall, 1 x FIGO IA2, 13 x FIGO IB1, 1 x FIGO IB2 und 1 x FIGO IIA. Histologisch wurden je 9 Adeno – und Plattenepithelkarzinome festgestellt. Das Grading war 1 x G1, 13 x G2 und 4 x G3. Alle Tumoren waren HPV high-risk positiv. 10 Frauen hatten bereits Kinder geboren, während 8 nullipara waren.

Mit Ausnahme von 3 Patientinnen wurden alle Frauen im zweiten Trimenon diagnostiziert und lymphonodektomiert. Das mittlere Zeitintervall zwischen Tumorentdeckung und operative Staging betrug 2 Wochen. Der histologische Tumornachweis erfolgte 9 x mittel Konisation und 9 x mittel Knipsbiopsie. 3 der Frauen erhielten unmittelbar nach der Konisation eine prophylaktische Cerclage.

Die transperitoneale laparoskopische bilaterale pelvine Lymphonodektomie der iliakal externen, obturatoren und interiliacalen Lymphknoten war in allen Fällen komplikationslos für Mutter und Fetus (Tabelle 2). Die unterschiedliche Größe des Uterus beeinflusste massgeblich die Operationszeit und die Zahl der gewonnenen Lymphknoten. Es trat keine anästhesiebedingte Morbidität auf. Keine Operation mußte konvertiert werden. 16 Frauen erhielten perioperativ eine prophylaktische Tokolyse, die 24 h

fortgesetzt wurde, wodurch keine operationsbedingte Frühgeburt auftrat. Alle Schwangerschaften wurden postoperativ engmaschig sonographisch kontrolliert; es wurden keine Auffälligkeiten gefunden.

Zusammen mit dem pelvinen Lymphknotenstaging wurde bei 6 Patientinnen eine Konisation bzw. Re-Konisation durchgeführt, wobei wegen anschließend deutlich verkürzter Zervix nach geburtshilflicher Konsultation bei einer Patientin zusätzlich eine Cerclage erfolgte. Durchschnittlich konnten 17 (6-46) Lymphknoten gewonnen werden. Lymphknotenmetastasen wurden bei 3 Patientinnen der Tumorstadien IB1 und IIA diagnostiziert. Obwohl bei 7 Frauen eine LVSI nachgewiesen war, wurde nur bei einer Patientin eine pelvine Lymphknotenmetastase gefunden. Dieser Patientin wurde die Beendigung der Schwangerschaft und der umgehende Beginn der onkologischen Behandlung angeraten. Dementsprechend erfolgte in der 17. SSW die radikale Hysterektomie mit bilateraler Adnexektomie (mit Fetus in situ) und die postoperativ adjuvante Radiochemotherapie. Die anderen zwei Patientinnen mit nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im ersten Trimester der Schwangerschaft, so dass auch hier die Empfehlung zum sofortigen Therapiebeginn gegeben wurde. Beide Patientinnen wurden mittels primärer Radiochemotherapie behandelt, in deren Verlauf es zum Abort der Schwangerschaft kam. Eine weitere Patientin entschied sich trotz tumorfreier Lymphknoten und günstiger Histologie (villo-glanduläres Karzinom) in der 23. SSW zur Beendigung der Schwangerschaft. Dementsprechend wurde eine radikale Hysterektomie am graviden Uterus ausgeführt.

Das durchschnittliche Intervall der Therapieverzögerung bis zur definitiven onkologischen Behandlung betrug 17 Wochen (9-28) (Tabelle 3). Fünf Frauen wurden wegen onkologischer Risikofaktoren neoadjuvant chemotherapiert (s. Kapitel 3.2.). Alle 14

nodal negativen Frauen wurden per Sectio caesarea zwischen der 32. SSW und 36. SSW entbunden. Die Neugeborenen waren bei Entbindung gesund, ebenso wurden keine schweren neonatalen Komplikationen beobachtet. Die onkologische Therapie nach Sectio caesarea war bei 9 Patientinnen die radikale Hysterektomie im Anschluss an den Kaiserschnitt und bei 5 Frauen eine radikale Trachelektomie 6 Wochen postpartal. Wurden im Rahmen dieser anschließenden onkologischen Operationen noch pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten entfernt, so waren diese in allen Fällen tumorfrei.

Das mittlere Nachsorgeintervall beträgt 38 Monate (3 – 126), sofern man die 3 Frauen, die gerade erst entbunden und die 2, die soeben ihre Radiochemotherapie beendet haben, ausschließt. Bei keiner Patientin wurde eine Rezidiv oder eine Fernmetastasierung festgestellt. Bis auf eine Patientin, die nach radikaler Hysterektomie und adjuvanter Radiochemotherapie einer Harninkontinenz entwickelt hat, fühlen sich alle Frauen wohl. Alle Neugeborenen bzw. Kinder zeigten eine normale somatische und neurologische Entwicklung ohne Beeinträchtigung durch die intrauterine onkologische Therapie und/oder geplante Frühgeburtlichkeit.

| Patientin-Nr. | Alter (Jahre) | Parität | FIGO Stadium | Histologischer Typ | Grading | LVSI | SSW bei Diagnose | Diagnose durch |
|---------------------|---------------|---------|--------------|--------------------|---------|------|------------------|----------------|
| 1 | 29 | 1 | Ib2 | Adeno | 2 | 0 | 23 | Konisation |
| 2 | 40 | 2 | Ib1 | Adeno | 2 | 1 | 15 | Biopsie |
| 3 | 32 | 0 | Ib1 | SCC | 2 | 0 | 14 | Konisation |
| 4 | 36 | 0 | Ib1 | Adeno | 1 | 0 | 21 | Biopsie |
| 5 | 34 | 2 | Ia1 | SCC | 2 | 1 | 22 | Konisation |
| 6 | 29 | 0 | Ib1 | SCC | 3 | 1 | 23 | Konisation |
| 7 | 29 | 1 | Ib1 | Adeno | 2 | 0 | 12 | Biopsie |
| 8 | 29 | 0 | Ib1 | SCC | 2 | 0 | 14 | Konisation |
| 9 | 35 | 1 | Ib1 | Adeno | 2 | 1 | 14 | Konisation |
| 10 | 26 | 0 | Ia2 | Adeno | 2 | 0 | 6 | Konisation |
| 11 | 31 | 1 | Ib1 | SCC | 3 | 1 | 18 | Biopsie |
| 12 | 29 | 0 | Ib1 | SCC | 2 | 0 | 23 | Biopsie |
| 13 | 38 | 0 | Ia1 | Adeno | 3 | 1 | 15 | Konisation |
| 14 | 34 | 3 | Ib1 | SCC | 2 | 0 | 22 | Konisation |
| 15 | 38 | 1 | Ib1 | Adeno | 2 | 0 | 7 | Biopsie |
| 16 | 38 | 1 | Ila | SCC | 2 | 0 | 8 | Biopsie |
| 17 | 31 | 1 | Ib1 | SCC | 2 | 1 | 14 | Biopsie |
| 18 | 29 | 0 | Ib1 | Adeno | 3 | 0 | 18 | Biopsie |
| Durchschnitt | 32 | | | | | | 16 | |

LVSI – Lymphangische Karzinose – L0 (negativ) L1 (positiv)

Adeno – Adenokarzinom

SCC – Plattenepithelkarzinom

SSW – Schwangerschaftswoche

Tabelle 1: Epidemiologische und histologische Befunde der schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom

| Patienten-Nr. | SSW bei OP | Zusätzliche Operationen | Anzahl der entfernten Lymphknoten | Anzahl der positiven Lymphknoten |
|---------------------|------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 25 | keine | 9 | 0 |
| 2 | 17 | keine | 32 | 4 |
| 3 | 17 | keine | 9 | 0 |
| 4 | 23 | keine | 14 | 0 |
| 5 | 23 | keine | 9 | 0 |
| 6 | 26 | Konisation | 10 | 0 |
| 7 | 13 | Konisation | 23 | 0 |
| 8 | 15 | keine | 6 | 0 |
| 9 | 14 | Konisation | 19 | 0 |
| 10 | 8 | keine | 28 | 0 |
| 11 | 20 | Konisation | 16 | 0 |
| 12 | 24 | Konisation | 6 | 0 |
| 13 | 18 | keine | 14 | 0 |
| 14 | 23 | keine | 14 | 0 |
| 15 | 8 | keine | 46 | 2 |
| 16 | 9 | keine | 28 | 1 |
| 17 | 15 | Konisation | 6 | 0 |
| 18 | 19 | Konisation + Cerclage | 24 | 0 |
| Durchschnitt | 18 | | 17 | |

SSW – Schwangerschaftswoche

Tabelle 2: Operative Ergebnisse

| Patienten-Nr. | SSW bei Entbindung (Wochen) | Entbindungsmodus | Chirurg. Therapie | Adjuvante Therapie | Diagnose-Therapie Abstand (Wochen) | Follow-up (Mon.) | Oncolog. Status |
|---------------------|-----------------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|------------------|-----------------|
| 1 | 35 | Sectio | W-M | keine | 12 | 68 | NED |
| 2 | N.V. | N.V. | W-M | CRX | N.V. | 128 | NED |
| 3 | 32 | Sectio | W-M | keine | 18 | 102 | NED |
| 4 | N.V. | N.V. | W-M | keine | N.V. | 68 | NED |
| 5 | 33 | Sectio | W-M | keine | 9 | 32 | NED |
| 6 | 33 | Sectio | RT | keine | 13 | 18 | NED |
| 7 | 34 | Sectio | RT | keine | 28 | 30 | NED |
| 8 | 34 | Sectio | RT | keine | 26 | 10 | NED |
| 9 | 33 | Sectio | W-M | NAC | 19 | 12 | NED |
| 10 | 34 | Sectio | RT | keine | 24 | 8 | NED |
| 11 | 34 | Sectio | W-M | NAC | 14 | 10 | NED |
| 12 | 35 | Sectio | W-M | keine | 11 | 7 | NED |
| 13 | 36. | Sectio | RT | keine | 25 | N.A. | N.V. |
| 14 | 36 | Sectio | W-M | NAC | 14 | 5 | NED |
| 15 | N.V. | N.V. | keine | CRX | N.V. | N.V. | N.V. |
| 16 | N.V. | N.V. | keine | CRX | N.V. | N.V. | N.V. |
| 17 | 32 | Sectio | W-M | NAC | 18 | N.V. | N.V. |
| 18 | 34 | Sectio | W-M | NAC | 16 | N.V. | N.V. |
| Durchschnitt | 34 | | | | 17 | 38 | |

SSW - Schwangerschaftswoche
W-M - Wertheim-Meigs
RT - radikale Trachelektomie
N.V. – nicht verfügbar
NED – no evidence of disease
NAC – neoadjuvante Chemotherapie
Sectio – Kaiserschnitt
CRX - Radiochemotherapie

Tabelle 3: Onkologische Therapie und follow-up

3.2. Cisplatinhaltige Chemotherapie im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester: in vivo Analysen der Cisplatinkonzentrationen im fetomaternalen Kompartiment

Chirurgisches Staging:

Im Rahmen des Stagings der 6 Patientinnen dieses Studienteils wurden 4 x eine Konisation und laparoskopisch pelvine Lymphonodektomie, 1 x eine Re-Konisation und pelvine Lymphonodektomie und 1 x eine oropharyngeale Panendoskopie, linksseitige Scalenuslymphonodektomie und laparoskopische pelvine linksseitige Lymphonodektomie ohne Komplikationen durchgeführt. Die Operationszeiten betragen zwischen 88 – 155 Minuten (Mittel 115 min). Der durchschnittliche Blutverlust war 58 ml (20 – 120 ml). Im Mittel konnten 16 pelvine Lymphknoten (6-25) entfernt werden, die bei den Patientinnen 1 – 5 tumorfrei waren. Bei Patientin Nr. 6 waren 4 von 17 skalenen und 4 von 14 pelvinen Lymphknoten durch ein Plattenepithelkarzinom infiltriert.

Neoadjuvante Chemotherapie

Alle 6 Frauen, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie wegen einer onkologischen Risikokonstellation indiziert wurde, begannen diese im zweiten Trimester der Schwangerschaft. 5/6 Frauen erhielten 3 Zyklen einer Cisplatinmonochemotherapie. Einer Patientin wurden wegen persönlicher Gründe nur 2 Zyklen appliziert. Die Chemotherapie wurde im Allgemeinen gut toleriert; es traten kein Grad 3 oder 4 hämatologische Toxizität auf. Wenn überhaupt, wurden nur eine milde Übelkeit und/oder Ermüdung für 3 – 5 Tage nach einem Chemotherapiezyklus beobachtet.

Pharmakokinetik

Zum Zeitpunkt der Sectio caesarea und Hysterektomie betragen die mütterlichen Cisplatinkonzentrationen zwischen 39.2 und 314.5 µg/l. Die absoluten Werte sind abhängig von der Anzahl der Chemotherapiezyklen und dem Zeitintervall zwischen der

letzten Chemotherapie und dem Datum der Entbindung. Die Konzentration in der Amnionflüssigkeit variierte zwischen 18.3 und 146.4 µg/l Cisplatin, was zwischen 13% und 42% der mütterlichen Konzentration zu diesem Zeitpunkt entsprach. Die gemessenen korrespondierenden Cisplatinkonzentrationen in der Nabelschnur waren 7.8 – 40.8 µg/l, was zwischen 31%-60% der mütterlichen Serumkonzentration betrug (Abbildung 7).

Operative Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Es wurde keine Tumorprogression unter der Chemotherapie in der Schwangerschaft beobachtet. Die Schnittentbindung und (radikale oder einfache) Hysterektomie wurden zwischen der 32. SSW und der 35. SSW durchgeführt. Die operativen Daten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Der postoperative Verlauf war bei allen Patientinnen unauffällig. Die endgültigen Tumorstadien nach Hysterektomie waren bei 5 Patientinnen ein Stadium ypT1b R0 und bei einer Patientin ein ypT2B M1 (Lymph). Eine adjuvante Radiochemotherapie wurde 2 Frauen empfohlen, wobei eine Patientin diese ablehnte.

Geburtshilfliche Daten

Bei der geplanten Frühgeburt zwischen der 32.-35. SSW hatten die 7 Neugeborenen (1 x Geminischwangerschaft) ein mittleres Geburtsgewicht von 2350 Gramm (1600-2600), eine Körperlänge von 44 cm (42-46) und einen ph-Wert von 7.29 (7.18-7.37) (s. Tabelle 5). Die Laborparameter Leukozyten, Kreatinin und Hämoglobin waren bei allen Kindern im Normbereich. Ebenso zeigten der Hörtest (evozierte Hirnstammpotentiale), die Nierenultraschalluntersuchung, die Leberfunktion und der neurologische Status bei allen Kindern normale Befunde.

| | | | | | | |
|--------------------------|---|--|---|---|---|---|
| SSW | 32+2 | 32+1 | 35+2 | 32+6 | 33+4 | 32+0 |
| Op-zeit (min) | 330 | 272 | 265 | 235 | 188 | 335 |
| Blutverlust (ml) | 3000 | 1000 | 450 | 1200 | 900 | 650 |
| Komplikationen | Transfusion | Keine | Keine | Transfusion | Keine | Keine |
| Endgültige Histologie | Adeno-CA ypT IB1 R0 L1 V0 G2 N0 (0/26) | SCC ypT IB1 R0 L1 V0 G3 N0 (0/27) | SCC ypT IB1 R0 L0 V0 G3 N0 (0/22) | SCC ypT Ib1 R0 L1 V0 N0 (0/8) G2 | Adeno-CA ypT Ib1 R0 L0 V0 G3 N0 (0/29) | SCC ypT IIB N1 (4/14 pelvic) M1 Lymph (5/17 scalen, 13/15 paraaortic) L1 V1 G2 |
| Adjuvante Therapie | Keine | Keine | CTX empfohlen, aber abgelehnt | Keine | Keine | CTX |
| Nachsorge | 14 Monate - normal | 9 Monate - normal | 4 Monate - normal | - | - | - |

SSW – Schwangerschaftswoche

Adeno-CA – Adenokarzinom

SCC – Plattenepithelkarzinom

CTX - Radiochemotherapie

Tabelle 4: Operative und onkologische Daten von 6 Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie in der Schwangerschaft.

| | Zwilling 1 (Junge) | Zwilling 2 (Mädchen) | Kind 3 | Kind 4 | Kind 5 | Kind 6 | Kind 7 |
|---|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
| Schwangerschaftswoche | 32+0 | 32+0 | 32+1 | 35+5 | 32+6 | 33+4 | 32+0 |
| Geburtsgewicht (Gramm) | 2020 | 1790 | 1600 | 2600 | 1930 | 2290 | 1850 |
| Länge (cm) | 44 | 42 | 42 | 45 | 43 | 46 | 44 |
| APGAR | 8/9/10 | 9/9/10 | 8/9/9 | 6/7/8 | 9/8/9 | 9/9/10 | 7/9/9 |
| pH-Wert | 7.25 | 7.31 | 7.18 | 7.26 | 7.35 | 7.37 | 7.33 |
| Postpartale Mortalität | Respiratory distress Syndrom | Keine | Respiratory distress Syndrom | Respiratory distress Syndrom | Respiratory distress Syndrom | Respiratory distress Syndrom, supra- ventriculäre Tachykardie | Respiratory distress Syndrom |
| Hörtest (evozierte Hörstammpotentiale) | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Nierensonographie | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Leberfunktion | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Neurologischer Status | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Kreatininwert (mg/dl) | 0.55 | 0.6 | 0.4 | 0.35 | 0.45 | 0.35 | 0.5 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Hämoglobinwert (g/dl) | 16.1 | 15.6 | 14.8 | 15.2 | 15.1 | 16.3 | 14.9 |
| Leukozytenzahl | 12.200 | 12.100 | 10.300 | 8.800 | 9700 | 9300 | 11400 |
| Nachsorge | 14 Monate – normal | 14 Monate - normal | Operation – offener Ductus Botalli 9 Monate post partum - normal | 4 Monate - normal | 1 Woche – normal | 1 Woche – normal | 1 Woche - normal |

Tabelle 5 : Geburtshilfliche Daten der 7 Neugeborenen von Patientinnen, die während der Schwangerschaft wegen eines Zervixkarzinoms neoadjuvant chemotherapiert wurden.

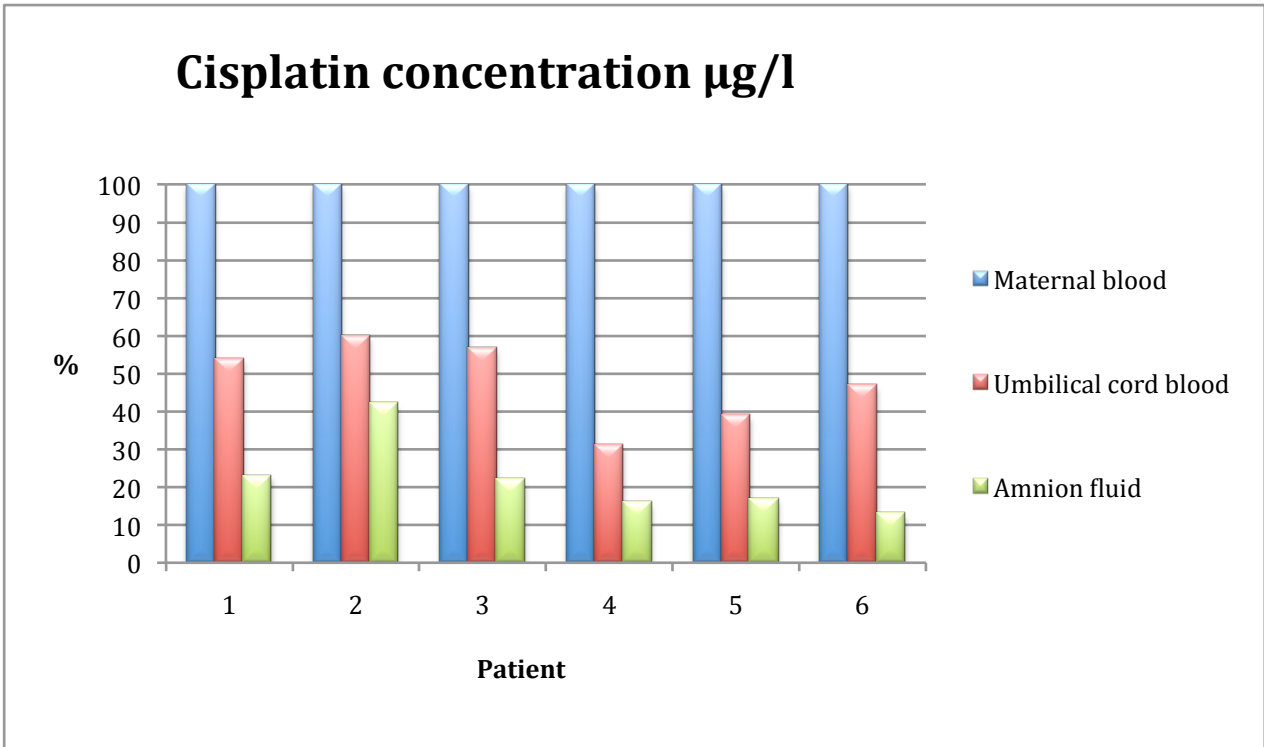


Abbildung 7: Relative Cisplatinkonzentration im Nabelschnurblut und in der Amnionflüssigkeit in Korrelation zur Konzentration im mütterlichen Blut.

4. Diskussion

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

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

- des seltenen Vorkommens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 - Zusammenfassung

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

6 – Literaturverzeichnis

- 1 - Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.
- 2 - "WHO Disease and injury country estimates". World Health Organization. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.
- 3 - American Cancer Society: „Statistics - Cervical cancer“– www.cancer.org.
- 4 - Robert Koch Institut: „Cancer in Germany 2005/2006 – Incidence and trends“– www.rki.de.
- 5 - Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. BMJ.;2007;335(7623):765-8.
- 6 - Canavan TP, Doshi NR. Cervical cancer. Am Fam Physician. 2000;61(5):1369-76.
- 7 - Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3-8.
- 8 - Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831-1836.
- 9 - Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 – Eigene Publikationen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 - Eidesstattliche Erklärung

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

Berlin, den 24.06.2010

Giovanni Di Favero

9 – Danksagung:

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

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

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

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

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

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

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

10 - Lebenslauf

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