

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Mallmann

***Neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von radikaler
vaginaler Trachelektomie als experimentelles
fertilitätserhaltendes Konzept bei jungen Frauen
mit einem invasiven Zervixkarzinom >2 cm und
dringendem Kinderwunsch***

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Andrea Plaikner, geb. Mölgg
aus Bruneck/Brunico, Italien

promoviert am 29.11.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Köhler

2. Gutachter: Professor Dr. med. W. Neuhaus

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von Prof. Dr. Christhardt Köhler in Zusammenarbeit mit mir erstellt.

Die Auswertung der Daten erfolgte durch mich selbst in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Christhardt Köhler.

Das publizierte Paper "Plaikner A, Siegler K, Hertel H, Jacob A, Petzel A, Schubert M, Blohmer JU, Böhmer G, Marnitz S, Ragosch V, Domröse C, Oppelt P, Jülicher A, Schneider A, Willems A, Favero G, Köhler C. Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer >2cm - oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. Int J Gynecol Cancer. 2023 Oct 2;33(10):1542-1547. doi: 10.1136/ijgc-2023-004669. PMID: 37696645" wurde von mir als Erstautorin verfasst und in Zusammenarbeit mit meinen Co-Autoren veröffentlicht.

Die hier eingereichte kumulative Dissertationsschrift wurde eigenständig und ohne die Hilfe Dritter verfasst.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 13.05.2024

Unterschrift: ..

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen unterstützenden und beteiligten Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater und Mentor Herrn Prof. Dr. Christhardt Köhler, der mein Interesse im klinischen und wissenschaftlichen Bereich stets gefördert und unterstützt hat und mir geholfen hat, über mich hinauszuwachsen.

Ich widme diese Doktorarbeit allen behandelten und künftigen Patientinnen.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms	9
2.2. Historisches zur Therapie des Zervixkarzinoms	10
2.3. Aktuelle Therapiekonzepte beim Zervixkarzinom	11
2.3.1. operative Therapie	11
2.3.2. Strahlentherapeutische Konzepte	12
2.4. Beschreibung der OP-Technik der radikalen vaginalen Trachelektomie	14
2.5. Aktueller Stand zum fertilitätserhaltenden Konzept beim Zervixkarzinom und experimentelle Konzepte	18
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	19
3. MATERIAL UND METHODEN	20
4. ERGEBNISSE	20
5. DISKUSSION	27
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	27
5.2. Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur	27
5.3. Stärken und Schwächen	30
5.4. Fazit	31
6. LITERATURVERZEICHNIS	32

Abkürzungsverzeichnis

LMIC - low middle income countries

HPV - humanes Papillomavirus

HDI - human development index

WHO - Weltgesundheitsorganisation

PAP - Papanicolaou-Test

RVT - radikale vaginale Trachelektomie

NACT - neoadjuvante Chemotherapie

TIP - Paclitaxel, Ifosfamid, Cis-/oder Carboplatin

TP - Paclitaxel und Cis-/oder Carboplatin

OS - overall survival, Gesamtüberleben“

DFS - disease free survival, „krankheitsfreies Überleben“

LND - Lymphonodektomie

TMMR - totale mesometriale Resektion

LAVRH - laparoskopisch-assistierte radikale vaginale Hysterektomie

VALRH - vaginal-assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie

EBRT - external beam radiotherapy

KOF - Körperoberfläche

MRT- Magnetresonanztomographie

1. Zusammenfassung

Zielsetzung:

Eine Konisation/Re-Konisation, einfache oder radikale Trachelektomie sind international etablierte operative Konzepte zum Fertilitätserhalt für junge Patientinnen mit einem früh-invasiven Zervixkarzinom unter 2cm Größe und bestehendem Kinderwunsch. Eine Fertilitätserhaltung bei Patientinnen mit größeren Tumoren $\geq 2\text{cm}$ wird aufgrund der geringen Datenlage und der erhöhten Rezidivrate als experimentell eingestuft. International werden in dieser klinischen Situation bei ausgeprägtem Kinderwunsch 2 Konzepte vertreten: eine upfront radikale abdominale Trachelektomie oder eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer einfachen/radikalen Trachelektomie.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das onkologische Outcome sowie die geburtshilflichen Ergebnisse von Patientinnen mit einem Zervixkarzinomen über 2cm Größe nach laparoskopischer Lymphadenektomie gefolgt von einer neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender radikaler vaginaler Trachelektomie zu evaluieren, die von einer gynäkologisch onkologischen Arbeitsgruppe in zwei Zentren (Charité Berlin und Asklepios Kliniken Hamburg) behandelt wurden.

Methoden:

Demografische, histologische, fertilitäts- und follow-up Daten aller Patientinnen, die zwischen 02/2006 und 06/2020 bei einem Zervixkarzinom der Stadien (FIGO 2018) IB2, IB3 oder IIA1 eine laparoskopische Lymphadenektomie, gefolgt von einer neoadjuvanten Chemotherapie und radikalen vaginalen Trachelektomie an der Charité Berlin und den Asklepios Kliniken Hamburg erhalten haben, sollen analysiert werden.

Ergebnisse:

31 Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 29.5 Jahren (26-40 Jahre) unterzogen sich nach ausführlicher Aufklärung einer neoadjuvanten Chemotherapie (NACT) gefolgt von einer radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT), sofern nachgewiesen wurde, dass die lokoregionären Lymphknoten tumorfrei waren. Von diesen Patienten waren 26 (84 %) kinderlos. Die initialen Tumorstadien waren IB2 (n=27), IB3 (n=3) und IIA1 (n=1).

Bei der am Anfang stehenden obligatorischen pelvinen Lymphadenektomie wurden durchschnittlich 33 (11-47) Beckenlymphknoten entfernt wurden. Bei einer Patientin wurde nur eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt.

Das sich anschließender NACT-Regime bestand aus 2xTIP (Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin) bei 17 Patienten, 3xTIP bei 8 Patienten, 2xTP (Paclitaxel und Cisplatin) bei 4 Patienten, 2x Cisplatin-Monotherapie bei einer Patientin und 2xTP gefolgt von 2xTIP bei einer weiteren Patientin. Bei der radikalen vaginalen Trachelektomie wurde in 17 OP- Präparaten

(55 %) noch Resttumorgewebe nachgewiesen. Die mediane Größe des verbliebenen Tumorrestes nach der neoadjuvanter Chemotherapie betrug 12 mm (1-60 mm).

Ein Fertilitätserhalt war bei 27 Patienten möglich; zwei Patientinnen wurde nach RVT eine adjuvanten Radiochemotherapie aufgrund von high-risk histologischen Merkmalen angeraten, während zwei andere Patientinnen sich nach der neoadjuvanten Chemotherapie bei fehlendem Tumoransprechen einer radikalen Hysterektomie mit adjuvanter Radiochemotherapie unterzogen.

Von den 18 (67 %) Frauen, die eine Mutterschaft anstrebten, wurden 13 schwanger (72 %). Es kam zu 12 Lebendgeburten bei 10 Frauen mit einem medianen fetalen Gewicht von 2490 (1640-3560) Gramm und 5 Fehlgeburten.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 94,5 (6-183) Monaten traten 3 Rezidive (11,1 %) auf, eine Patientin (3,7%) verstarb an der Krankheit.

Schlussfolgerung:

Eine neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von der radikalen vaginalen Trachelektomie, kann Patientinnen, die einen Fertilitätserhalt bei einem Zervixkarzinom über 2 cm Größe anstreben und bei denen histopathologisch keine Tumorzellen in den Lymphknoten nachgewiesen wurden, angeboten werden mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine nachfolgende Schwangerschaft. Dieses experimentelle fertilitätserhaltende Konzept weist, verglichen mit den Ergebnissen der primären radikalen Trachelektomie bei einer Tumorgröße unter 2cm, in dieser Fallserie wie auch in der Literatur eine höhere Rate an Rezidiven und Todesfällen auf.

2. Einleitung

2.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Gebärmutterhalskrebs ist ein globales Gesundheitsproblem und betrifft insbesondere Frauen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (LMIC). Die nachgewiesene Wirksamkeit von Impfungen gegen die am meisten onkogenen humanen Papillomvirus (HPV)-Typen (1), die eine zentrale Ursache für Gebärmutterhalskrebs darstellen, sowie verbesserte Screening Programme, insbesondere mit HPV-basierten Methoden, machen das Zervixkarzinom zu einer weitgehend vermeidbaren Krankheit (2).

Der Fortschritt in der Reduktion von Inzidenz und konsekutiv der Mortalität des Zervixkarzinoms lässt sich vor allem in entwickelten Ländern mit hohem Human Development Index (Indikator für Wohlstand) verzeichnen, in denen sowohl nötige Untersuchungen, rechtzeitige Behandlung und adäquate Nachsorge routinemäßig verfügbar sind. In den LMICs, wo die überwiegende Mehrheit der Neuerkrankungen und Todesfälle auftritt, kommt es nicht nur zu einem langsameren Rückgang von Inzidenz und Mortalität, in einer Reihe von Ländern musste in den letzten zehn Jahren sogar ein Anstieg der Inzidenz- oder Mortalitätsraten konstatiert werden (3-7).

Im Jahr 2020 startete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die globale Initiative zur Beseitigung von Gebärmutterhalskrebs (8). Als Ziel wurde eine Inzidenz von 4 Fällen pro 100.000 Frauenjahre definiert.

Das von der Initiative für 2030 festgelegte Ziel von 90-70-90 erfordert, dass 90% der Mädchen bis zum 15. Lebensjahr geimpft werden, 70% der Frauen bis zum 45. Lebensjahr zweimal gescreent werden und 90% der Frauen, bei denen eine Krebsvorstufe oder ein Zervixkarzinom diagnostiziert wird, behandelt werden.

Im Jahr 2020 gab es weltweit etwa 604.127 Neuerkrankungen beim Zervixkarzinom mit 341.831 Todesfällen. Die Inzidenz variierte stark zwischen 2,2/100.000 im Irak bis 84,6/100.000 in Eswatini. Die niedrigste Mortalitätsrate konnte in der Schweiz verzeichnet werden mit 1,0, die höchste mit 55,7 in Eswatini.

In der Verteilung des Zervixkarzinoms zeigt sich ein deutlicher sozioökonomischer Gradient. Die Inzidenz ist in Ländern mit niedrigem HDI dreimal höher als in Ländern mit hohem HDI, die Sterberaten waren in Ländern mit niedrigem HDI sechsmal höher.

Die Inzidenzen in hoch entwickelten Ländern bleiben seit 2005 auf niedrigem Niveau etwa stabil, wohingegen in einigen ostafrikanischen und osteuropäischen Ländern eine Zunahme der Inzidenz beobachtet werden kann (9).

In Deutschland erkrankten im Jahr 2019 4.575 Frauen am Zervixkarzinom. Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim invasiven Karzinom bei 55 Jahren. Insgesamt sterben in Deutschland derzeit jährlich etwa 1.600 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, vor 30 Jahren waren es noch mehr als doppelt so viele. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Gebärmutterhalstumors liegt bei 65 Prozent (10).

2.2. Historisches zur Therapie des Zervixkarzinoms

Vier Meilensteine kennzeichnen die Prävention und Therapie des Zervixkarzinoms: 1- die Entwicklung von operativen Techniken, 2- die Einführung der Strahlentherapie, 3- der Ausbau eines umfassenden Screenings sowie 4- die Entdeckung von HPV als Krankheitserreger und die folgende Entwicklung einer Impfung gegen onkogene HPV-Typen.

1893 wurde in Stettin durch Karl August Schuchardt die erste erweiterte vaginale Gebärmutterentfernung durchgeführt. Diese Technik wurde 1901 von Friedrich Schauta aus Wien aufgegriffen und von Walter Stoeckel an der Charité in Berlin und Isidor Amreich in Wien weiterentwickelt. Schautas Schüler Ernst Wertheim entwickelte 1898 die abdominale radikale Hysterektomie, die später von Joe Meigs weiterentwickelt wurde (11).

Pionierarbeit in Bezug auf die Strahlentherapie des Zervixkarzinoms wurde durch Albert Döderlein geleistet, 1911 wurde Radium zur Strahlenbehandlung eingesetzt, seit 1958 wird hauptsächlich Iridium im Afterloadingverfahren eingesetzt (12). Heutzutage stehen moderne externe Bestrahlungstechniken wie IMRT, Tomotherapie und Rapid-Arc Bestrahlung in Deutschland flächendeckend zur Verfügung.

Die Entwicklung von Untersuchungsmethoden zur Früherkennung des Zervixkarzinoms wurde durch die Einführung der Kolposkopie durch Hans Hinselmann 1925 und den durch George Nicolas Papanicolau begründeten PAP-Test vorangetrieben, sodass nun auch Patientinnen mit früheren Krankheitsstadien verlässlich diagnostiziert werden konnten. 1971 erfolgte die Einführung des Zervixkarzinomscreenings in Deutschland (13). Seit dem Jahr 2021 wird dieses, je nach Alter der Teilnehmerin, zwischen 20 und 34 Jahren als jährlicher alleiniger PAP-Test, und ab 35 Jahren sowie als sogenannte Ko-Testung mit PAP- und HPV-Abstrich alle drei Jahre durchgeführt. Je nach Befund schließt sich danach noch eine Kolposkopie an. (14)

Im Jahre 1974 veröffentlichte Harald zu Hausen seine Forschungsergebnisse über die Rolle von humanen Papillomaviren als Krankheitserreger beim Zervixkarzinom. Hierfür wurde ihm im Jahre 2008 der Nobelpreis verliehen (15). Seine Arbeiten bildeten die Grundlage für die Entwicklung eines Impfstoffs gegen HPV, der erstmals im Jahre 2006 zugelassen wurde.

2.3. Aktuelle Therapiekonzepte beim Zervixkarzinom

2.3.1. operative Therapie

Die operative Therapie beim Zervixkarzinom kommt vor allem beim frühen Zervixkarzinom zum Einsatz.

Operative Strategien umfassen die Konisation, die einfache und radikale Trachelektomie mit ihren unterschiedlichen Zugangswegen als fertilitätserhaltende Konzepte, die radikale Hysterektomie über verschiedene Zugangswege, sowie, bei fortgeschrittenen oder rezidivierenden Befunden das operative Staging und die Exenteration. Diese operativen Strategien werden in der Regel mit einer Lymphonodektomie pelvin/paraaortal kombiniert, zunehmende Verbreitung findet zudem die Sentinellymphonodektomie bei Tumoren bis 4 cm. Die onkologische Sicherheit dieses Verfahren wird aktuell in prospektiv angelegten Studien (Sentix und Senticol-III) überprüft (16, 17).

Auf die fertilitätserhaltenden operativen Strategien wird in nachfolgenden Kapiteln weiter Stellung genommen.

Wie bereits oben erwähnt, leisteten v.a. F. Schauta und E. Wertheim auf dem Gebiet der radikalen Gebärmutterentfernung Pionierarbeit und die abdominale radikale Hysterektomie setzte sich zunehmend durch.

Auch heute noch stellt die radikale Hysterektomie die Therapie der Wahl für Frauen mit einem frühem Zervixkarzinom ohne Lymphknotenmetastasen dar (18-20).

Heute gibt es verschiedene Zugangswege und Techniken für die radikale Hysterektomie:

- die abdominale Hysterektomie
- die totale mesometriale Resektion (TMMR)
- die totale laparoskopische radikale Hysterektomie
- die roboterunterstützte radikale Hysterektomie
- die laparoskopisch-assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LAVRH)
- die vaginal-assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH)

Nach der Beschreibung einer sicheren und onkologisch adäquaten laparoskopischen Lymphonodektomie durch Dargent und Querleu (21, 22) kam es zu einer Renaissance der radikalen vaginalen Hysterektomie nach Schauta in Kombination mit einer laparoskopischen Lymphonodektomie (19). Dieses Verfahren wurde von den französischen Kollegen als

laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LAVRH) beschrieben (23-25). Fast zeitgleich wurde die laparoskopische radikale Hysterektomie eingeführt (26).

Während die LAVRH zur abdominalen Hysterektomie und zur laparoskopischen Hysterektomie vergleichbare onkologische Ergebnisse liefern konnte, war die Rate an postoperativen, v.a. urologischen Komplikationen deutlich erhöht (19). Daher wurde ab 2007 die vaginal-assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie als Modifikation der LARVH von der Arbeitsgruppe von Prof. Schneider an der Charité entwickelt (18, 19), die sich durch vergleichbare onkologische Ergebnisse bei einer niedrigeren Komplikationsrate und schnellerer Erlernbarkeit auszeichnet.

Zudem wurden über die Jahre diverse nervenschonende Verfahren von verschiedenen Arbeitsgruppen erarbeitet und zunehmend in die operativen Techniken integriert (27-31).

Im Jahr 2018 wurde mit der LACC-Studie die erste prospektiv randomisierte Studie veröffentlicht, die den abdominalen und den total laparoskopischen Zugangsweg der radikalen Hysterektomie miteinander verglich. Überraschenderweise, da sich bis dahin die Überlegenheit einer Methode nicht nachweisen ließ, zeigte sich ein signifikant schlechteres onkologisches Outcome bei den laparoskopisch operierten Patientinnen (20). Obwohl die Studie diverse Schwächen (insbesondere den routinemäßigen Einsatz eines Uterusmanipulators und die Eröffnung der Scheide auf dem Manipulator mit inherenter Möglichkeit der Kontamination der Bauchhöhle mit Tumorzellen durch das Pneumoperitoneum in der laparoskopischen Gruppe) hat, gilt seither der rein minimal-invasive Ansatz für viele operativ tätige Gynäkologen als nicht mehr zeitgemäß. In der LACC Studie wurden vaginal kombinierte Verfahren nicht berücksichtigt, sodass hier weiterhin eine Einordnung durch fehlende prospektive Vergleichsstudien schwierig ist. Veröffentlichungen der onkologischen Daten der VALRH zeigen adäquate onkologische Ergebnisse in einer vergleichbaren Kohorte, die auch bei längerer Nachbeobachtungszeit stabil bleiben (32).

Ein weiterer Trend in der aktuellen operativen Debatte ist die Reduktion der Radikalität beim frühen Zervixkarzinom mit low risk Kriterien, Diese sind in der Literatur nicht einheitlich definiert, umfassen aber zumeist niedrige Tumorstadien ohne Lymph- oder Blutgefäßeinbruch, die Abwesenheit einer tiefer Stromainvasion und den Nachweis eines niedrigem Proliferationsindex. Die Vollpublikation der Daten der SHAPE Studie stehen noch aus, jedoch zeigen Daten der ConCerv Studie und der LESSER Studie, dass ein weniger radikaler Ansatz (Re-Konisation bzw. einfache Hysterektomie) für Patientinnen mit low-risk frühem, nodal negativen Zervixkarzinom gewählt werden könnte (33, 34).

2.3.2. Strahlentherapeutische Konzepte

Die Radiotherapie hat ebenfalls eine lange Tradition in der Therapie des Zervixkarzinoms. Durch die Möglichkeit der Kontakttherapie war das Zervixkarzinom bereits vor 90 Jahren, als

die externe Strahlentherapie bei tiefgelegenen Tumoren noch nicht suffizient und zielgerichtet war, durch alleinige Strahlentherapie definitiv heilbar.

Während in Europa, und insbesondere in Deutschland, die Indikation zur Strahlentherapie in der Vergangenheit eher restriktiv gestellt und der operativen Therapie der Vorzug gegeben wurde (zumindest bis zum Stadium IIB), ist in den USA und vielen anderen Ländern die Strahlentherapie die Standardbehandlung des invasiven Karzinoms (ab Stadium IB2) (35).

Der Lymphknotenbefall ist neben der Tumorgöße der wichtigste prognostische Faktor beim invasiven Zervixkarzinom. Trotz der Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren erreicht keine derselben eine zufriedenstellende Genauigkeit in der Beurteilung des Lymphknotenstatus, sodass vor einer definitiven Radiochemotherapie ein möglichst laparoskopisches oder roboter-assistiertes Lymphknotenstaging durchgeführt werden sollte (36, 37).

Die primäre Radiochemotherapie stellt die Therapie der Wahl für lokal fortgeschrittene und/oder nodal positive Patientinnen dar. Sie wird als sog. simultane Radiochemotherapie mit einer wöchentlichen Gabe von 40mg/m² Körperoberfläche (KOF) Cisplatin für 5–6 Zyklen verabreicht. Die Qualität der Therapie bestimmt die Prognose der Patientin. Qualitätskriterien sind:

- die obligate Kombination von perkutaner Therapie und Brachytherapie,
- eine biologisch äquivalente Dosis (EQD2Gy, „equivalent dose in 2 Gy“) tumorumschließend von 80–85 Gy aus EBRT und Brachytherapie,
- die Durchführung einer simultanen Chemotherapie mit Cisplatin mono für 5(–6) Gaben einmal wöchentlich oder 20mg/m² KOF Tag 1–5 der Woche 1 und 5,
- die Einhaltung einer Therapiedauer von insgesamt <11, besser nicht mehr als 8 Wochen (56 Tage),
- die Therapie in einem erfahrenen Zentrum (mindestens 28 primäre Radiochemotherapien/Jahr) (37)

Die Brachytherapie sollte ebenfalls MRT gestützt erfolgen. Sollte eine Bestrahlungseinrichtung nicht über die technischen Voraussetzungen zur Durchführung einer Brachytherapie verfügen, sollten Patientinnen an eine entsprechende Einrichtung verwiesen werden, da ein Verzicht auf die Brachytherapie mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einhergeht (38, 39)

Weitere Indikation zur Strahlentherapie besteht bei einem Teil der Patientinnen, bei denen histopathologische Risikokriterien erst postoperativ vorliegen. Grundsätzlich sollte eine adjuvante Radiochemotherapie jedoch eher vermieden werden, da die Patientinnen von einer trimodalen Therapie nicht profitieren und eine erhöhte Morbidität resultieren kann (37). Daher ist die prätherapeutische Selektion der Patientinnen umso entscheidender, und die Wertigkeit des prätherapeutischen operativen Lymphknotenstagings kann hier erneut betont werden (40).

Eine routinemäßige Hysterektomie nach erfolgter primärer Radiochemotherapie ist nicht erforderlich. Anders verhält es sich jedoch bei Tumorrest nach Bestrahlung, wo die Patientinnen von einer sekundären Hysterektomie profitieren könnten (41). Allerdings sind die Evaluationsmethoden (Abrasio, Biopsie, Abstrich, Bildgebung) noch nicht ausreichend evaluiert und kommen in der täglichen Routine noch nicht flächendeckend zum Einsatz (37). Die neoadjuvante Chemotherapie mit sich anschließender radikaler Hysterektomie hat gegenüber der primären Radiochemotherapie in 2 randomisierten Studien keinen Überlebensvorteil gezeigt und sollte außerhalb klinischer Studien nicht durchgeführt werden (42, 43)

2.4. Beschreibung der OP-Technik der radikalen vaginalen Trachelektomie

Die operative Standardtherapie für das frühe Zervixkarzinom, die radikale Hysterektomie, geht immer mit dem Verlust der Fertilität einher. Demgegenüber ist die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) eine fertilitätserhaltende operative Therapie, die gegenüber anderen fertilitätserhaltenden Therapien wie Konisation oder einfacher Trachelektomie durch ein höheres Maß an Radikalität (Typ B Radikalität nach Morrow/Querleu) gekennzeichnet ist (44). Das Wort Trachelektomie leitet sich von dem altgriechischen Wort „trachelos“ ab, was „Hals“ bedeutet. Der Begriff Trachelektomie ist insofern missverständlich, da Trachelektomie übersetzt „Entfernung des (Gebärmutter-)Halses“ bedeutet. Diese Operationstechnik zeichnet sich aber gerade durch den Teilerhalt der der fundusnahen Cervix uteri aus, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu erhalten. Abbildung 1 zeigt die Resektionslinie sowie die erhaltende Restzervix.

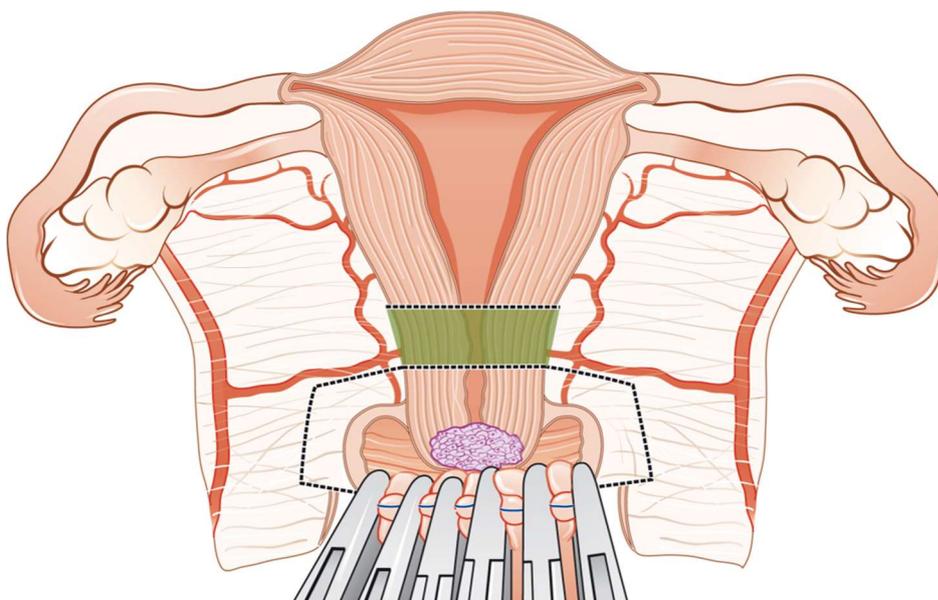


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Resektionslinie bei der radikalen vaginalen Trachelektomie. Der grün markierte Bereich stellt die zu erhaltende Restzervix dar. Die A. uterina wird bds. erhalten.

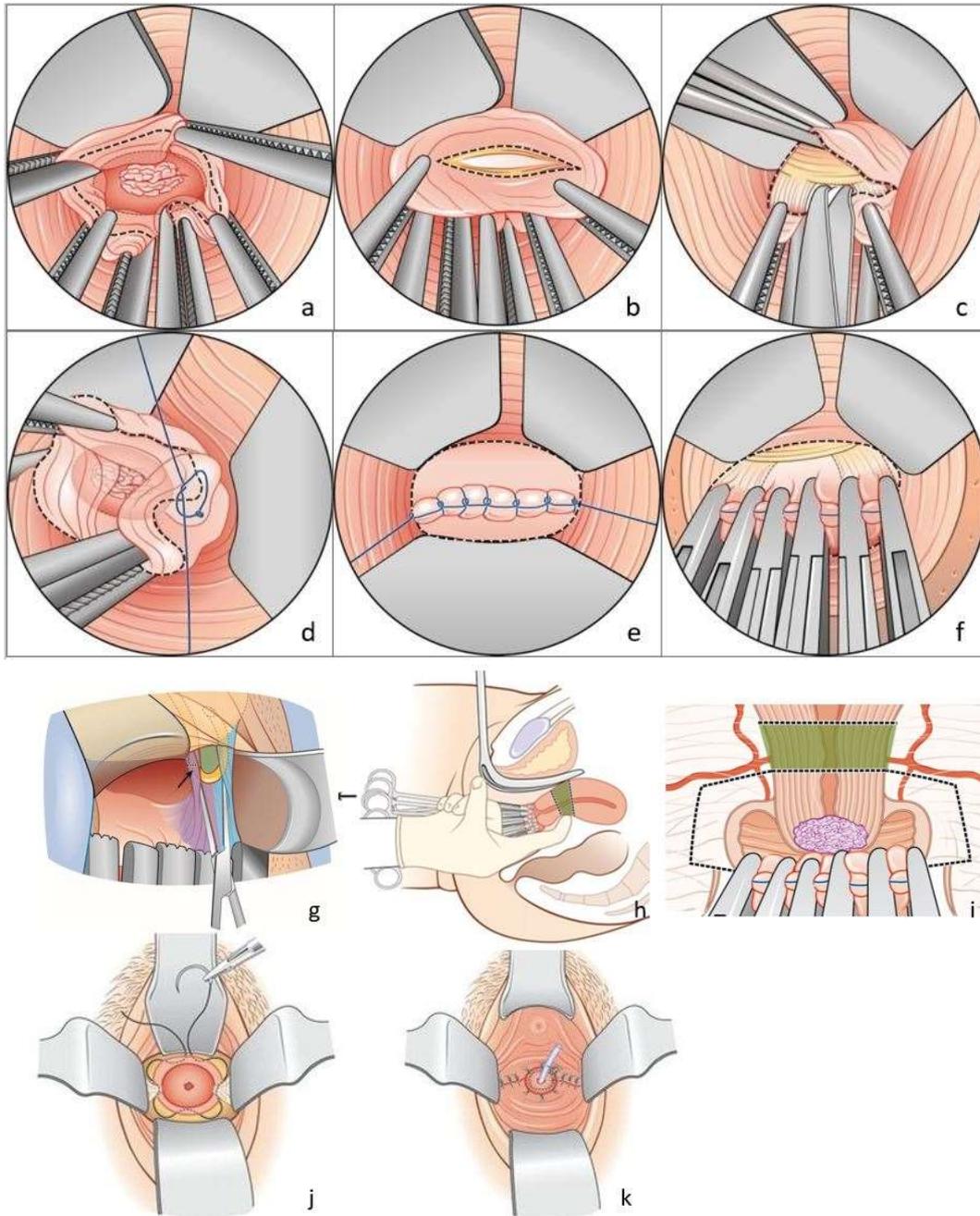
Die Operation einer RVT unterteilt sich in drei Abschnitte:

1. Die laparoskopische pelvine Lymphonodektomie (LND) und Vorbereitung des vaginalen OP-Teils durch Dissektion des Septum vesicovaginale, des Septum rectovaginale und Eröffnung der paravesicalen Gruben.
2. Die eigentliche radikale vaginale Zervixresektion.
3. Die laparoskopische Kontrolle des Wundgebietes.

Am Beginn der OP werden zunächst für die LND fünf Trokare platziert. Aus dem Douglasraum wird Flüssigkeit zur zytologischen Untersuchung gewonnen. Es folgt eine Inspektion des Abdomens und eine en-bloc Entfernung der externen, internen und iliacal communen Lymphknoten beidseits, alternativ kann je nach Indikation auch eine Sentinellymphonodektomie nach paracervicaler Tracerapplikation (ICG oder Patentblau oder Kombination beider) erfolgen. Eine Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten entscheidet über die Fortsetzung der OP. Nur bei tumorfreien Lymphknoten ist die Indikation zum Fertilitätserhalt gegeben. Ergibt der Schnellschnitt einen positiven Lymphknoten Befund, sollte die fertilitätserhaltende Operation abgebrochen werden.

Die Wartezeit auf den Schnellschnitt der pelvinalen Lymphknoten kann für die Präparationen des vesicovaginalen und rectovaginalen Septums sowie der paravesicalen Gruben genutzt werden.

Im vaginalen Teil der OP wird eine der Tumorgöße angepasste Scheidenmanschette präpariert und die Verbindungen zum Douglasraum, zu den paravesicalen Gruben und zum vesicovaginalen Septum unter Schonung von Harnblase, Ureteren und Rektum hergestellt. Nach Präparation der Ureteren aus den Blasenpfeilern folgt die beidseitige parametranne Resektion unter Schonung der Hauptäste der Aa. uterinae; nur die Rami descendentes werden durchtrennt. Danach erfolgt die Resektion des notwendigen Zervixteils (in Abhängigkeit von der noch vorhandenen Länge der Restzervix und dem histologischen Befund der vorangegangenen Konisation/Biopsie). Im Anschluss wird eine permanente Cerclage um die Restzervix gelegt, was impliziert, dass mögliche anschließende Schwangerschaften immer durch eine Sectio caesarea entbunden werden müssen. Abschließend wird der Scheidenwundrand mit Einzelknopfnähten an die Restzervix fixiert. Die Operationsschritte des vaginalen Teils können auch der Abbildung 2 entnommen werden. Nun erfolgt als dritter Teil der OP eine erneute Laparoskopie. Sie dient der exakten Blutstillung und der Kontrolle beider Ureteren und der Aa. uterinae (45).



Trachelektomie. a-f zunächst wird eine dem Tumor angepasste Scheidenmanschette geformt. Die Scheide wird mit 6 geraden Klemmen gefasst und die Scheidenhaut inzidiert. Nach Präparation der Scheidenhaut wird die Scheidenmanschette mit einer fortlaufenden Naht über dem Tumor verschlossen. Die Scheidenmanschette wird nun mit 6 Klemmen gefasst, um das OP Gebiet für die kommenden OP-Schritte gut darstellen zu können. g: im nächsten Schritt wird, nach Eröffnung des vesicovaginalen und rectovaginalen Septums, der Blasenpfeiler präpariert und der Verlauf des Ureters dargestellt. h: Abschätzen der künftigen Resektionslinie. i: die Parametrien sowie die Zervix werden dann mittels Skalpell abgesetzt. j: nach Entnahme eines zusätzlichen kleinen endozervikalen Konus und einer endozervikalen Kürettage wird nun die permanente Cerclage angelegt. Um zu vermeiden, dass die Cerclage zu eng gelegt wird, wird zusätzlich ein Platzhalterröhrchen eingesetzt (vergleiche k) k: im letzten vaginalen OP Schritt wird die Scheidenhaut an die Neo-Zervix genäht.

Die Ureterpräparation im Blasenpfeiler stellt bei der radikalen vaginalen Trachelektomie den technisch anspruchsvollsten Operationsschritt dar. Um diesen Präparationsschritt vaginal zu vereinfachen, kann bereits bei der laparoskopischen Präparation der Ureter zwischen seinem Untertritt unter der A. uterina bis zu seinem Eintritt in die Harnblase dargestellt werden und mittels verschiedenfarbiger Silikonbändchen markiert werden. Diese können beim vaginalen Teil aufgesucht und die Ureteren somit leichter identifiziert werden. Eine Beschreibung dieser Technik wurde bereits publiziert (46). In der Abbildung 3 wird die Technik noch einmal schematisch dargestellt.

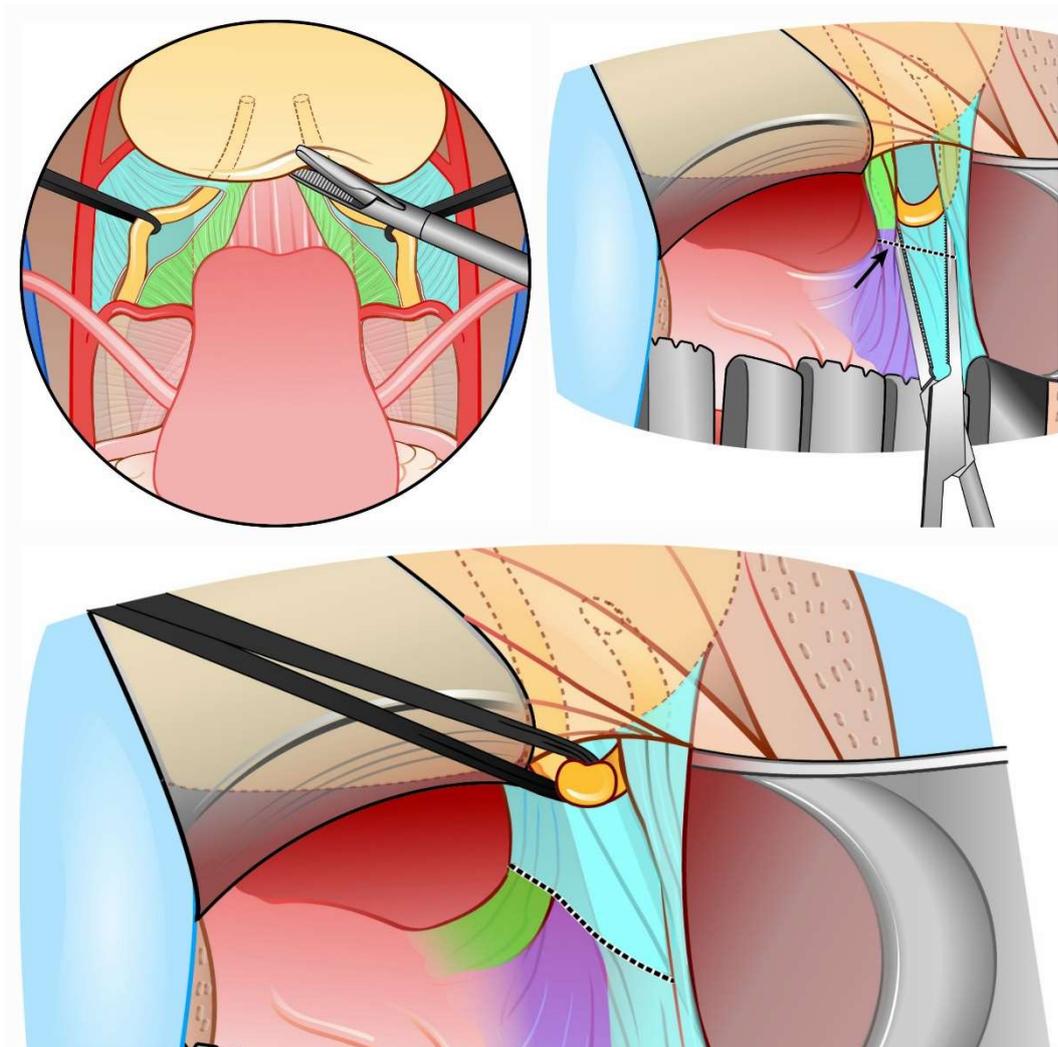


Abbildung 3 Diese Abbildung zeigt die Modifikation der Ureterpräparation. Im laparoskopischen Teil wird der Ureter bds. bereits bis zur Einmündung in die Harnblase dargestellt und freipräpariert. Der freigelegte Ureter wird dann mit einer Gefäßschlinge markiert. Im vaginalen Teil, bei der Präparation des Ureters im Blasenpfeiler, kann nun ganz einfach die Schlinge aufgesucht und der Ureter somit identifiziert werden.

2.5. Aktueller Stand zum fertilitätserhaltenden Konzept beim Zervixkarzinom und experimentelle Konzepte

Im Jahr 1994 wurde von Prof. Dargent die laparoskopische Lymphadenektomie in Kombination mit der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) für Patientinnen mit kleinen Zervixkarzinom und Wunsch nach Fertilitätserhalt eingeführt (44).

Seitdem wurde die Technik laufend weiterentwickelt und um weitere Zugangswege erweitert. Eine abdominale radikale Trachelektomie erscheint mit einer kürzeren Lernkurve assoziiert zu sein, weist aber die geringste postoperative Schwangerschaftsrate auf. Die erste Beschreibung einer rein laparoskopischen Trachelektomie stammt aus dem Jahr 2002, die einer roboter-assistierten Trachelektomie aus dem Jahr 2008 (47). Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die zeigen, dass die radikale Trachelektomie über einen vaginalen, robotischen oder abdominalen Zugang ein onkologisch sicheres Verfahren ist und zufriedenstellende Fruchtbarkeitsergebnisse für junge Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs im Frühstadium bietet (48-50).

Neben der radikalen Trachelektomie gibt es noch weitere fertilitätserhaltende Konzepte, wie die Konisation und die einfache Trachelektomie. Die Konisation kommt bei sehr kleinen Befunden zum Einsatz, stellt jedoch nur beim pT1a1 R0 resezierten Karzinom eine alleinige Therapieoption dar (51). Zudem sind häufig Re-Konisationen nötig, um die präkanzerösen oder kanzerösen Läsionen vollständig zu entfernen (52) was wiederum das Risiko geburtshilflicher Komplikationen im Falle einer Schwangerschaft nach der Therapie erhöht (53, 54).

Während für die radikale Trachelektomie klare Einschlusskriterien definiert sind (Stadium FIGO IA1 mit LVSI bis IB1 (<2 cm), tumorfreie Lymphknoten und tumorfreie endozervikale Ränder, keine seltenen histologischen Hochrisiko-Subtypen und der Wunsch nach Fertilitätserhalt) sind die Kriterien zur Durchführung einer einfachen Trachelektomie nicht einheitlich definiert. Zudem gibt es bisher nur Publikationen weniger kleine Fallserien, sodass die abschließende Eingliederung dieser Therapieoption schwierig ist (47).

Für die Patientinnen mit einem Zervixkarzinomen unter 2cm Größe stehen also mehrere fertilitätserhaltende Therapieoptionen zur Verfügung. Anders gestaltet es sich bei Patientinnen mit Tumoren ≥ 2 cm Größe und hier herrscht eine deutliche Frustration auf Seiten der Behandler und Patientinnen. Die Empfehlung, eine primäre radikale Trachelektomie nur bis zu einer Tumorgöße von 2cm durchzuführen, ist auf die deutlich erhöhte Rückfallrate bis 17% nach primärer Operation zurückzuführen (47).

Marie Plante et al. stellten im Jahr 2006 die erste Fallserie dreier Patientinnen vor, die mittels neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von einer radikalen vaginalen Trachelektomie bei einem Zervixkarzinom über 2 cm Größe behandelt wurden (55). Seitdem haben verschiedene onkologische Gruppen versucht, dieses Behandlungskonzept zu optimieren, indem sie verschiedene chemotherapeutische Medikamente und chirurgische Ansätze kombinieren, einschließlich alleiniger Biopsie, Konisation/Re-Konisation, einfacher Trachelektomie, radikaler Trachelektomie mit Lymphknotendissektion nach der Chemotherapie (56-63). Es ist erwähnenswert, dass es fast genauso viele Veröffentlichungen von Primärdaten wie Übersichtsarbeiten zu diesem Thema gibt (42, 47, 48, 64-69).

Ein weiterer, ebenfalls experimenteller, onkologischer Ansatz für Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs >2 cm ist die primäre abdominale radikale Trachelektomie (69-73) mit etwas geringerer Rückfallrate gegenüber dem neoadjuvanen Konzept, aber signifikant niedrigerer Schwangerschaftsrate (69). Somit ist das optimale Management von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs, der größer als 2 cm ist, und die auf einen Fertilitätserhalt insistieren, immer noch umstritten.

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen Daten der 31 Patientinnen, die sich in der Zeit von 02/2006 bis 06/2020 dem experimentellen fertilitätserhaltenden Konzept einer neoadjuvanen Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Trachelektomie bei tumorfreien pelvinen Lymphknoten unterzogen haben, retrospektiv ausgewertet werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, das onkologische Outcome sowie das geburtshilfliche Outcome von Patientinnen mit Zervixkarzinomen über 2 cm Größe nach laparoskopischer Lymphadenektomie gefolgt von neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler vaginaler Trachelektomie zu evaluieren.

Zur Untersuchung des onkologischen Outcomes werden die Daten zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben ausgewertet. Die Anzahl der Rezidive und der Todesfälle sollen ermittelt werden. Zudem soll das histologische Ansprechen auf die Chemotherapie evaluiert werden und gezeigt werden, bei wie vielen Pat. der angestrebte Fertilitätserhalt möglich war.

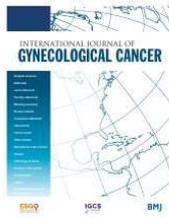
Zur Untersuchung der Fertilitätsdaten soll untersucht werden, wie viele der Patientinnen nach abgeschlossener Behandlung eine Schwangerschaft anstrebten, und zu wie vielen Lebendgeburten bzw. geburtshilflichen Komplikationen es kam.

3. Material und Methoden

Siehe "Plaikner A et al. Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer >2cm - oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Oct 2;33(10):1542-1547. doi: 10.1136/ijgc-2023-004669. PMID: 37696645"

4. Ergebnisse

Siehe "Plaikner A et al. Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer >2cm - oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Oct 2;33(10):1542-1547. doi: 10.1136/ijgc-2023-004669. PMID: 37696645"



Fertility sparing therapy in women with lymph node negative cervical cancer >2cm – oncologic and fertility outcomes of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy

Andrea Plaikner¹,^{*} Kathrin Siegler,¹ Hermann Hertel,² Anna Jacob,³ Anja Petzel,⁴ Melanie Schubert,⁵ Jens-Uwe Blohmer,⁶ Gerd Böhmer,⁷ Simone Marnitz,⁸ Volker Ragosch,⁹ Christian Domröse,¹⁰ Peter Oppelt,¹¹ Anne Jülicher,¹² Achim Schneider,¹² Anne Willems,¹³ Giovanni Favero,¹⁴ Christhardt Köhler^{1,12,15}

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Andrea Plaikner, Department of Special Operative and Oncologic Gynecology, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Hamburg, Germany; an.plaikner@gmail.com

AP and KS are joint first authors.

Received 26 May 2023
Accepted 24 August 2023



© IGCS and ESGO 2023. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Plaikner A, Siegler K, Hertel H, et al. *Int J Gynecol Cancer* Published Online First: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ijgc-2023-004669

ABSTRACT

Objective Simple or radical trachelectomy are accepted fertility sparing therapies for patients diagnosed with cervical cancer ≤ 2 cm. In patients with larger tumors a fertility sparing concept is considered experimental. The aim of our study is to present oncological and fertility outcomes of laparoscopic pelvic lymphadenectomy followed by neoadjuvant chemotherapy and subsequent radical vaginal trachelectomy. These procedures were performed in two centers in patients diagnosed with cervical cancer of diameter >2 cm.

Method We retrospectively analyzed the demographic, histological, fertility and follow-up data of all patients with cervical cancer assessed as stage IB2, IB3 or IIA1 under the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2018 system. These patients had undergone pelvic lymphadenectomy, followed by neoadjuvant chemotherapy and radical vaginal trachelectomy between February 2006 and June 2020 at Charité University Berlin and Asklepios Hospital, Hamburg.

Results A total of 31 patients (mean age 29.5 years, range; 26–40) underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in case of proven tumor-free lymph nodes. Twenty-six (84%) of these patients were nulliparous. Across all 31 patients, the initial tumor stages were FIGO 2018 stage IB2 (n=27), IB3 (n=3) and IIA1 (n=1).

Lymphadenectomy was completed in all but one patient (sentinel) with a median of 33 (range; 11–47) pelvic lymph nodes. The neoadjuvant chemotherapy regimen was two cycles of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in 17 patients; three cycles of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in eight patients; two cycles of paclitaxel and cisplatin in four patients; two cycles of cisplatin monoagent in one patient; and two cycles of paclitaxel and cisplatin followed by two cycles of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin in one patient. Residual tumor was histologically confirmed in 17 specimens (55%). The median residual tumor size following neoadjuvant chemotherapy was 12 mm (range; 1–60). Fertility could be preserved in 27 patients (87%); two patients underwent adjuvant chemoradiation after radical vaginal trachelectomy due to high-risk

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THE TOPIC

⇒ There is a high heterogeneity in fertility sparing concepts for patients diagnosed with cervical cancer >2 cm in size. Therapeutic approaches are neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery such as conization, simple or radical trachelectomy or upfront abdominal trachelectomy

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ This study provides information about our cohort treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy. It is a feasible concept in node negative patients with the possibility of fertility preservation in 87% and with a pregnancy rate of 72%.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ The optimal protocol for the chemotherapy regimen and radicality of fertility sparing surgery must be further examined, and optimal inclusion criteria must be further defined.

histological features; two other patients underwent radical hysterectomy with adjuvant chemoradiation therapy following neoadjuvant chemotherapy. Of 18 (67%) patients seeking motherhood, 13 became pregnant (72%). There were 12 live births in 10 women, with a median fetal weight of 2490 grams (range; 1640–3560) and five miscarriages. After a median follow-up of 94.5 months (range; 6–183) three recurrences (11.1%) were detected, one patient (3.7%) died of the disease.

Conclusion Neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy may be offered to patients seeking motherhood with cervical cancer >2 cm and histopathologically tumor-free lymph nodes, the rate of healthy baby pregnancy on discharge was 10/18 women (55%). This fertility-preserving strategy is associated with higher recurrence and death compared with what was published in the literature for women undergoing radical vaginal trachelectomy for tumors up to 2 cm.

Original research

INTRODUCTION

Globally cervical cancer is the third most common cancer in young women.^{1,2} Since there is a tendency to delay childbirth,³ women face the dilemma of being diagnosed with cervical cancer and losing their fertility before starting or completing plans to have a family. Quality of life and preservation of fertility are important issues for young cervical cancer patients, and these factors must be considered when counseling patients for oncological treatments.⁴

In the early 1990s, Dargent inaugurated laparoscopic lymphadenectomy in combination with radical vaginal trachelectomy for patients who want to preserve their fertility despite having small cervical malignancies.⁵ Over the years numerous series have been published demonstrating that radical trachelectomy via vaginal, robotic or an abdominal approach is an oncological safe procedure providing satisfactory fertility outcomes for young patients with early-stage cervical cancer.^{6–8}

For patients with tumors >2 cm, conservative management is rarely offered due to the higher incidence of recurrence that may increase to up to 17% after primary radical vaginal trachelectomy.⁹ Plante *et al* were the first to publish a case series of neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy for patients with cervical cancer >2 cm.¹⁰ Since then, other groups have tried to optimize this treatment concept, by combining various anti-neoplastic drugs and surgical approaches, including no surgery, conisation/re-conisation, simple trachelectomy, radical trachelectomy along nodal dissection before or after chemotherapy.^{11–18} It is noteworthy that there are numerous publications with primary data and reviews on this topic.^{8,9,19–26} Another, also experimental, oncologic approach for patients with cervical cancer >2 cm is upfront abdominal radical trachelectomy^{22,27–30} with lower recurrence but a significantly lower pregnancy rate.²² Therefore, the optimal management of women with cervical cancer >2 cm, who wish to preserve their fertility, is still controversial.

The aim of our study is to present oncological and fertility outcomes of laparoscopic pelvic lymphadenectomy followed by neoadjuvant chemotherapy and subsequent radical vaginal trachelectomy in patients diagnosed with cervical cancer of diameter >2 cm.

METHODS

This study is a retrospective analysis of 31 patients diagnosed with invasive cervical cancer >2 cm and treated with neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy between February 2006 and June 2020. The patients were treated by the same working group in two centers – Charité University Berlin (Campus Mitte and Campus Benjamin Franklin 2004–2013); and Asklepios Hospital Hamburg (2014–2020). The patients were counseled about the standard treatment options but also the possibility of neoadjuvant chemotherapy before radical vaginal trachelectomy, and all participants gave informed consent to undergo this experimental treatment.

Patients underwent staging laparoscopy with retroperitoneal lymphadenectomy to exclude peritoneal and nodal metastases. We have included only patients without regional or systemic cancer dissemination and no evidence of metastases to pelvic lymph nodes, examined by preoperative pelvic magnetic resonance imaging

(MRI) and thoraco-abdominal computed tomography (CT) scans. No evidence of metastases to pelvic lymph nodes. Squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma were included. Other eligibility criteria were a desire to preserve fertility and no evidence of primary or secondary sterility. Exclusion criteria were, patients with on initial laparoscopic staging, distant tumor spread, or high risk histological subtypes.

Patients who met the inclusion criteria received two or three cycles of neoadjuvant chemotherapy by oncologist choice immediately after receiving the histopathologic results of tumor-free pelvic lymph nodes (paclitaxel/ifosfamid/cisplatin, paclitaxel/cisplatin or cisplatinum-monotherapy) every 3 weeks. Before administration of the following chemotherapy, the patients were examined by a gynecologic oncologist and colposcopy to clinically attest the response, in cases of doubt, additional biopsies were taken. After the second chemotherapy cycle, an MRI-scan was performed to evaluate the tumor size more precisely according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria.

Based on the clinical and radiological results, all cases were discussed again in our interdisciplinary tumor board. Discussion led to a decision on whether to apply a third cycle of chemotherapy (if still residual tumor had been seen) or to perform surgery, when there was no clinical evidence of residual tumor. If no clinical response after the second chemotherapy cycle was observed, patients underwent standard treatment (radical hysterectomy and/or primary chemoradiation). Patients with complete or partial response with a tumor <2 cm underwent secondary radical vaginal trachelectomy 3–6 weeks after their last chemotherapy cycle. No intraoperative frozen section was performed. All patients received a permanent cerclage. All women were closely followed during the treatment and none of the 31 patients was lost to follow-up. During follow-up, patients underwent examinations including clinical examination and pelvic ultrasound. Demographic, surgical and histological data were obtained from each patient's medical record. Follow-up data and fertility data were obtained by questionnaires. Descriptive statistical analysis was used, survival curves were analyzed using Kaplan-Meier methodology. Our study was approved by the local ethical committee (Hamburger Ärztekammer 2020–10107-B0-ff).

RESULTS

During the study period, 31 patients underwent neoadjuvant chemotherapy after laparoscopic lymph node dissection (Table 1). Median age was 29.5 years (range 26–40). A total of 26 patients were nulliparous (84%), 65% (n=20) were diagnosed with squamous cell carcinoma, 32% (n=10) with adenocarcinoma and one patient with adenosquamous carcinoma (3%). Grading was G1 in 10% (n=3), G2 in 54% (n=17), and G3 in 36% (n=11). According to their FIGO 2018 staging, 27 patients (87%) had tumor stage IB2, three stage IB3 (13%) and one stage IIA1 (3%). Lymphovascular space invasion was positive in seven patients (23%) and negative in 24 (77%) patients.

A total of 30 patients underwent complete lymphadenectomy, whereas one patient underwent sentinel lymph node dissection only. In the last patient, seven lymph nodes were removed. In the remaining patients, a median of 33 lymph nodes (range, 11–47)

Table 1 Demographic, histologic surgical, fertility and follow-up data

Patients	n=31
Age (median)	29.5 (26–40)
Nullipara	26 (84%)
Histology	
SCC	n=20 (65%)
Adeno	n=10 (32%)
Adenosquamous	n=1 (3%)
Stage (FIGO 2018)	
IB2	n=27 (87%)
IB3	n=3 (10%)
IIA1	n=1 (3%)
Grading	
G1	n=3 (10%)
G2	n=17 (54%)
G3	n=11 (36%)
Lymphovascular space invasion	
Positive	n=7 (23%)
Negative	n=24 (77%)
Type of lymphadenectomy	
Sentinel	n=1 (3%)
Complete	n=30 (97%)
Number of lymph nodes (median)	
Sentinel	7
Complete	33 (11–47)
Residual tumor in trachelectomy specimen	
Yes	n=17 (55%)
No	n=14 (45%)
Neoadjuvant chemotherapy	
Two cycles TIP	n=17 (55%)
Three cycles TIP	n=8 (26%)
Two cycles TP	n=4 (13%)
Two cycles cisplatinum mono	n=1 (3%)
Two cycles TP followed by 2 x TIP	n=1 (3%)
Immediate oncologic therapy following radical vaginal trachelectomy/neoadjuvant chemotherapy	
Secondary radical hysterectomy	n=2 (6%)
Secondary radical hysterectomy+adjuvant chemoradiation	n=2 (6%)
Attempting pregnancy	18/27 (67%)
Pregnancy rate	13/18 (72%)
Fertility results	
Miscarriage <12 th WOG	n=3
Miscarriage >12 th WOG	n=2
Live birth	12 (10 women)
Mean birth weight	2490gr (1640–3560)

Continued

Table 1 Continued

Patients	n=31
Mean week of gestation	32 (range 31–38)
Median follow-up (month)	94.5 (range; 6–183)
Recurrences	n=3 (11,1%)
Death	n=1 (3.7%)

Adeno, adenocarcinoma; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; SCC, squamous cell carcinoma; TIP, paclitaxel, cisplatinum, ifosfamid; TP, paclitaxel, cis- or carboplatinum; WOG, week of gestation.

were removed. All removed lymph nodes were confirmed as tumor free by conventional histopathology and immuno-staining for cytokeratin positive cells. Neoadjuvant chemotherapy included two cycles of paclitaxel, cisplatin and ifosfamide in 17 patients (55%) and three cycles in eight patients (26%). Four patients received either two cycles of paclitaxel and cisplatin, one patient two cycles of cisplatin alone. One patient started with two cycles paclitaxel/cisplatin and switched to two additional courses of paclitaxel/cisplatin/ifosfamide due to lack of response. Residual tumor was diagnosed in the trachelectomy specimen in 17 patients (55%), whereas 14 patients (45%) had a complete response after neoadjuvant chemotherapy. The median residual tumor size following neoadjuvant chemotherapy was 12 mm (range; 1–60).

Fertility sparing surgery was possible in 27 patients, with tumor free margins on final histology. Two patients underwent secondary radical hysterectomy after radical vaginal trachelectomy and adjuvant chemoradiation due to high-risk histological features (one patient initially diagnosed with adenocarcinoma by biopsy, the final histological specimen showed a mesonephric subtype; one patient with clinical and radiological good response had residual tumor of >4 cm in the radical vaginal trachelectomy specimen); two other patients underwent radical hysterectomy with adjuvant chemoradiation therapy following neoadjuvant chemotherapy due to lack of response to the neoadjuvant chemotherapy.

A total of 18 of 27 patients, in whom fertility could be preserved, were attempting pregnancy (67%). Thirteen of these 18 women became pregnant, with a pregnancy rate of 72%. There were three miscarriages at <12th week of gestation and two miscarriages >12th week of gestation, one pregnancy is ongoing. The rate of healthy baby on discharge was 10/18 women (55%). The mean birth weight of the newborns (12 in total) was 2490 g (range; 1640–3560). The mean week of gestation at birth was 32 weeks (range; 31–38).

After a median follow-up of 94.5 months (range; 6–183), the overall and disease-free survival rates are 96% (26/27) and 88% (24/27), respectively. Three recurrences have been observed (Table 2). One recurrence occurred in one ovary 20 months after surgery and the patient was salvaged by radical debulking-surgery followed by chemotherapy. Another patient had locoregional recurrence 9 months after initial surgery and underwent secondary radical hysterectomy and adjuvant chemoradiation therapy followed by checkpoint inhibitors. Both patients are alive and have no evidence of disease. One patient had distant recurrence with metastasis in the liver and lung 7 month after surgery. She died of disease 12 months later.

Original research

Table 2 Details of recurrences

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Initial tumor stage	Adeno IB2 G2 no LVSI N0 (0/12)	SCC IB2 G2 no LVSI N0 0/36	SCC IB2 G2 no LVSI N0 (0/27)
Neoadjuvant Chemo	2x TIP	2x TIP	2x TIP
Residual tumor in trachelectomy specimen	no	yes	yes
Time to detect recurrence	20 months	7 months	9 months
Localization of recurrence	Ovary	Lung/Liver	Parametrium, pelvic peritoneum
Treatment of recurrence	Debulking and chemotherapy	Chemotherapy	Radical hysterectomy, chemoradiation, immunotherapy
Follow-up	NED	DOD	NED

Adeno, adenocarcinoma; DOD, died of disease; LVSI, lymphovascular space invasion; NED, no evidence of disease; SCC, squamous cell carcinoma; TIP, paclitaxel, cisplatin, ifosfamid.

DISCUSSION

Summary of Main Results

We found a 55% rate of residual tumor, and fertility could be preserved in 27 patients (87%). Of these, 18 women were attempting pregnancy and 13 became pregnant with 12 live births in 10 women. After a median follow-up of 94.5 months three recurrences (11.1%) were detected, one patient (3.7%) died of disease.

Results in Context of Published Literature

Oncological counseling and treatment decisions in patients with cervical cancer >2 cm who wish to preserve fertility remains challenging. There is sparse scientific evidence supporting fertility-sparing therapy as a safe oncological option in these cases. Consequently, this treatment concept is still considered experimental according to guidelines from the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology/and European Society of Pathology (ESGO/ESTRO/ESP).³¹ As such this treatment concept should only be discussed with patients individually.

Some centers perform abdominal radical trachelectomy with its inherent radical parametrial resection including transection of uterine vessels.^{27–30} Despite extensive parametrial radicality, adjuvant therapy is applied in up to 47% of patients.²² The disease recurrence and death rate for upfront abdominal radical trachelectomy (6.9% and 3.4% respectively) seem to be better compared with neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy (11% and 3.7% respectively). Meantime, the pregnancy rate of upfront abdominal radical trachelectomy vs neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery is rather disappointing (21% vs 70%) with only a few live births described.^{27 28 32}

With the vast experience of our oncologic team with primary radical vaginal trachelectomy (over 500 procedures performed, publication of data on this series is ongoing), in 2006, we decided to offer neoadjuvant chemotherapy followed by secondary radical vaginal trachelectomy in case of tumor-free lymph nodes as a fertility sparing concept to patients with tumor diameter >2 cm. Our current analysis comprises 31 consecutive patients and contributes to the 205 patients within 23 studies that have been reviewed by Burbano in 2021²⁶ and 185 in the updated review by Morice

in 2022.⁸ The mean initial tumor size (37 mm) and distribution of FIGO stages in our study are in accordance with other published data.^{10 13 14 16 17 33}

There are some unanswered questions regarding the concept of neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery, as already mentioned by Plante in 2015.²⁰ First – should staging lymph node dissection be performed before or after neoadjuvant chemotherapy? Marchiole *et al* have performed lymphonodectomy in their series of 19 patients after chemotherapy with a mean of 22 lymph nodes,¹⁷ Salihi *et al* prior to chemotherapy in four patients,³³ Robova *et al* after chemotherapy but before simple trachelectomy in a separate surgery in 28 patients,¹¹ Maneo *et al* after chemotherapy in eight patients,³⁴ Wang *et al* after chemotherapy in two patients.¹² Moreover, Rendon *et al* performed staging lymph node dissection both before and after chemotherapy in 25 patients with a mean of 17 lymph nodes,³⁵ Tesfai *et al* both before and after chemotherapy in 19 patients with a mean of 21 lymph nodes,¹⁴ de Vincenzo *et al* before chemotherapy in 13 patients with a mean of 16 lymph nodes³⁶ and Zusterzeel *et al* after chemotherapy in 18 patients.¹³

Our decision to perform lymph node assessment before neoadjuvant chemotherapy was based on our series of 18 patients younger than 40 years old with cervical cancer >2 cm and strong wish to preserve fertility with a high rate of 67% lymph node metastases in this cohort.¹⁸ On the other hand, other authors described no or very low nodal disease in their cohorts.^{16 35} Robova *et al* and Maneo *et al* found lymph node metastases following neoadjuvant chemotherapy in 7.1% and 17%, respectively.^{11 34} As Burbano *et al*²⁶ mentions, finding lymph node metastasis before neoadjuvant chemotherapy would exclude these patients from fertility-sparing surgery, but there might also exist a methodological bias due to no detailed report on pathological processing of the lymph nodes. On the other hand with improved imaging, detection of small volume lymph node disease could be optimized, and administration of neoadjuvant chemotherapy could lead to a downstaging of patients and would allow them to continue with the fertility-sparing concept. Also, the timing of lymphadenectomy might not affect the recurrence rate.²⁶ No general consensus exists for optimal time of staging laparoscopy but, in our opinion, there are more arguments

in favor to histologically exclude nodal or peritoneal spread before neoadjuvant chemotherapy.

A second question is what is the optimal neoadjuvant chemotherapy regimen and number of chemotherapy cycles? Often used schemata have been 2–3 cycles paclitaxel/ifosfamide/cisplatin or paclitaxel/cisplatin or carboplatin/paclitaxel q3w,^{10 16 17 34–36} weekly,^{13 14 33} less frequent dose dense, with cisplatin/ifosfamide or cisplatin/doxorubicin.¹¹ In our study similar protocols have been used. This leads to a difficult interpretation of the response rates and may have an impact on the study outcome. Alkylating agents like cisplatin or ifosfamide can cause ovarian fibrosis leading to premature ovarian failure. Avoiding the ifosfamide would make the chemotherapy regimen less gonadotoxic.¹⁰ In our study, no evaluation of post-chemotherapy ovarian function has been performed. Even though there is some transient chemotherapy-induced ovarian failure, other authors evaluating this aspect found fertility outcome not to be jeopardized.³⁷ Following neoadjuvant chemotherapy and fertility sparing surgery residual tumor was histologically detectable in 23%–79%.^{11 36} The 55% rate in our series of patients is in accordance with these findings. We believe, in accordance with Plante *et al*,³⁷ that the application of neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery is the better option than performing a radical trachelectomy upfront, because 47% of patients²² receive adjuvant chemoradiation therapy.

A third question is about the radicality of fertility sparing surgery depending on response to neoadjuvant chemotherapy. Different approaches have been used following chemotherapy and range from conization/re-conization,^{33 34 36} simple trachelectomy,¹¹ radical vaginal trachelectomy,^{10 12 13 16 17} and abdominal radical trachelectomy.¹⁴ Given the limited evidence of neoadjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery in patients diagnosed with tumors >2cm, we have decided to perform radical vaginal trachelectomy in all patients to avoid impairment of the oncologic outcome by three factors: large tumor, tailored surgery and experimental approach.

The 94.5 month follow-up period in our study is the longest thus far published.^{16 17} There is a wide range of recurrence rates in similar cohorts between 0%^{10 33} up to 21%.^{11 13 36} The 11% recurrence rate in our study is in accordance with other larger cohorts^{14 17} and the 13.2% in the comprehensive review by Morice *et al*.⁸ A further topic of debate is the prenatal care of pregnancies. In no other study have specific measures been recommended. Indeed, pregnancy rates differ within published cohorts between 20%¹⁴ and 100%.¹⁰

Strength and Weaknesses

Our study provides the longest follow-up data on patients with cervical cancer >2cm treated with neoadjuvant chemotherapy and radical vaginal trachelectomy as a fertility sparing option. After two to three chemotherapy cycles, an adequate response was observed and fertility could be preserved in 87% (27/31). We also found a high pregnancy rate of 72%. The main weakness of the study is the heterogeneity of the cohort. We analyzed different FIGO stages (from IB2–IIA1), and in total only 31 patients were evaluated. It must be mentioned, that in our study different chemotherapeutic agents and schemata were used. This leads to a difficult interpretation of the response rates and may have an impact on the study outcome. No data regarding chemotherapy related toxicity has been evaluated, and no evaluation of post-chemo ovarian function has been

performed. Availability of data regarding that topic would be useful for better counselling.

Implications for Practice and Future Research

Regarding the limited data on the optimal management of women with bulky cervical cancer wishing to preserve fertility, the ongoing CONTESSA trial will deliver important information. Eligible patients are premenopausal women with invasive cervical cancer 2–4cm (FIGO IB2) and negative lymph nodes, similar to the inclusion criteria in our study. The patients will have three cycles of neoadjuvant platinum/paclitaxel chemotherapy, and patients with complete or partial response will undergo fertility sparing surgery, whereas patients with tumors still larger than 2cm will receive standard treatment (radical hysterectomy and/or chemoradiation therapy). A total of 90 patients will be analyzed. The patient follow-up is planned to last 3 years and the results are due to be presented by 2025.³⁸

CONCLUSION

In conclusion, our results provide further evidence on the feasibility and potential oncologic safety of neoadjuvant chemotherapy before fertility sparing surgery in patients with node negative cervical cancer >2cm. The recurrence rate is 2.5 times higher than for tumors ≤2cm. The pregnancy rate of 72% in women following neoadjuvant chemotherapy before fertility sparing surgery is encouraging.

Author affiliations

¹Department of Special Operative and Oncologic Gynecology, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Hamburg, Germany

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hannover Medical School, Hannover, Niedersachsen, Germany

³Department of Gynecology, Asklepios Clinic Wandsbek, Hamburg, Germany

⁴Institute for Dysplasia and Cytology, MVZ Kreuzberg, Berlin, Germany

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany

⁶Charité University Medicine, Department of Gynecology, Charité, Campus Mitte, Berlin, Germany

⁷Institute for Dysplasia and Cytology, IZD Hannover, Hannover, Germany

⁸Department of Radiooncology, Radiation Oncology Vossalais, Private Clinic, Berlin, Germany, Berlin, Berlin, Germany

⁹Department of Obstetrics, Asklepios Clinic Altona, Hamburg, Germany

¹⁰Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the University of Cologne, Köln, Nordrhein-Westfalen, Germany

¹¹Department for Gynecology, Obstetrics and Gynecological Endocrinology, Johannes Kepler University Linz, Linz, Austria

¹²Institute for Dysplasia and Cytology, MVZ Fürstenbergkarree, Berlin, Germany

¹³Institute for Dysplasia and Cytology, MVZ Köpenick, Germany

¹⁴Department of Gynecology and Obstetrics, Asklepios Hospital Lich, Lich, Germany

¹⁵Department of Gynecology, German Red Cross Clinic Berlin Westend, Berlin, Germany

Contributors All authors have substantially contributed to the development of the technique, the design and writing of the manuscript and data collection. AP accepts full responsibility for the work and/or the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish as a guarantor.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Consent obtained directly from patient(s)

Original research

Ethics approval This study involves human participants and was approved by Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer 2020-10107-B0-ff. Participants gave informed consent to participate in the study before taking part.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement All data relevant to the study are included in the article or uploaded as supplementary information.

ORCID iD

Andrea Plaikner <http://orcid.org/0000-0003-4563-3357>

REFERENCES

- 1 NIH. Cancer STAT facts: cervical cancer. 2022. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- 2 Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of Cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global Cervical cancer elimination initiative. *Lancet Glob Health* 2023;11:e197–206.
- 3 Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, et al. Why do people postpone Parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update* 2011;17:848–60.
- 4 Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:982–9.
- 5 Dargent D BJ, Roy M. Radical Trachelectomy: An Alternative to Radical Hysterectomy in the Treatment of Infiltrating Cancers Developing on the Outer Surface of the Cervix. *J Obstet Gynecol* 1994;2:292–5.
- 6 Nezhat F, Erfani H, Nezhat C. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2022;23:287–313.
- 7 Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;136:533–42.
- 8 Morice P, Maulard A, Scherier S, et al. Oncologic results of fertility sparing surgery of cervical cancer: an updated systematic review. *Gynecol Oncol* 2022;165:169–83.
- 9 Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2016;17:e240–53.
- 10 Plante M, Lau S, Brydon L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 Cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol* 2006;101:367–70.
- 11 Robova H, Rob L, Halaska MJ, et al. High-dose density Neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:49–53.
- 12 Wang D, Yang J, Shen K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery for women with stage IB1 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24:287–90.
- 13 Zusterzeel PLM, Aarts JWM, Pol FJM, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy as fertility-preserving treatment for patients with FIGO 2018 stage 1B2 cervical cancer. *Oncologist* 2020;25:e1051–9.
- 14 Tesfai FM, Kroep JR, Gaarenstroom K, et al. Fertility-sparing surgery of cervical cancer >2 cm (International Federation of gynecology and obstetrics 2009 stage IB1-IIA) after Neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:115–21.
- 15 Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, et al. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril* 2011;95:2431.
- 16 Lanowska M, Mangler M, Speiser D, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:586–93.
- 17 Marchioli P, Ferraioli D, Moran E, et al. NACT and laparoscopic-assisted radical vaginal trachelectomy in young patients with large (2–5 cm) high risk cervical cancers: safety and obstetrical outcome. *Surg Oncol* 2018;27:236–44.
- 18 Vercellino GF, Piek JMJ, Schneider A, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:325–9.
- 19 Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, et al. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: a literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;137:574–80.
- 20 Plante M. Bulky early-stage cervical cancer (2–4 cm lesions): upfront radical trachelectomy or neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-preserving surgery: which is the best option? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:722–8.
- 21 Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: current status and obstetrical implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;55:79–92.
- 22 van Kol KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) Cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. *Gynecol Oncol* 2019;155:515–21.
- 23 Kasius JC, van der Velden J, Denswil NP, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in fertility-sparing cervical cancer treatment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021;75:82–100.
- 24 Schaafsma M, Plante M, Mom CH, et al. Is less more in the surgical treatment of early-stage cervical cancer? *Curr Opin Oncol* 2022;34:473–89.
- 25 Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2016;106:1195–211.
- 26 Burbano J, Heredia F, Sanabria D, et al. Neoadjuvant chemotherapy prior to fertility-sparing surgery in Cervical tumors larger than 2 cm: a systematic review on fertility and oncologic outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:387–98.
- 27 Deng X, Zhang Y, Li D, et al. Abdominal radical trachelectomy guided by sentinel lymph node biopsy for stage IB1 cervical cancer with tumors >2 cm. *Oncotarget* 2017;8:3422–9. 10.18632/oncotarget.13788 Available: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.v8i2>
- 28 Li J, Wu X, Li X, et al. Abdominal radical trachelectomy: is it safe for IB1 cervical cancer with tumors ≥ 2 cm? *Gynecol Oncol* 2013;131:87–92.
- 29 Lintner B, Saso S, Tarnai L, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1065–70.
- 30 Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1251–7.
- 31 Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:649–66.
- 32 Okugawa K, Yahata H, Sonoda K, et al. Safety evaluation of abdominal trachelectomy in patients with cervical tumors ≥2 cm: a single-institution, retrospective analysis. *J Gynecol Oncol* 2020;31:e41.
- 33 Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB Cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015;139:447–51.
- 34 Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage Ib1 Cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:438–43.
- 35 Rendón GJ, Lopez Blanco A, Aragona A, et al. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer ≥2 cm. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:462–7.
- 36 de Vincenzo R, Ricci C, Fanfani F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization in stage Ib2-IIIa1 Cervical cancer larger than 2 cm: a pilot study. *Fertil Steril* 2021;115:148–56.
- 37 Plante M, Gregoire J, Renaud MC, et al. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011;121:290–7.
- 38 Plante M, vanN, Lheureux S, et al. FIGO 2018 stage Ib2 (2–4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:969–75.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die vorliegende retrospektive, Beobachtungsstudie von 31 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom ≥ 2 cm und histologisch nachgewiesenen tumorfreien Beckenlymphknoten zeigt die onkologischen und fertilitätsrelevanten Ergebnisse dieses experimentellen fertilitätserhaltenden Therapiekonzepts, bestehend aus neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von einer radikalen vaginalen Trachelektomie.

In 55% der histologischen Präparate nach RVT fand sich nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie noch Resttumor. Die Fertilität konnte bei 27 Patientinnen (87%) erhalten werden.

Von diesen 27 Patientinnen strebten 18 Frauen eine Schwangerschaft an. Bei 13 Patientinnen trat eine Schwangerschaft auf, 12 Lebendgeburten bei 10 Frauen konnten erreicht werden. Nach einer langen medianen Nachbeobachtungszeit von 94,5 (6-183) Monaten wurden 3 Rezidive (11,1%) festgestellt, und eine Patientin (3,7%) verstarb an dem Rezidiv.

Die neoadjuvante Chemotherapie war gut durchführbar, es gab keine Therapieunterbrechungen. Die radikale vaginale Trachelektomie verlief bei allen 27 Patientinnen unkompliziert, und es traten keine schwerwiegenden peri- oder postoperativen Komplikationen auf.

5.2. Ergebnisse im Kontext der veröffentlichten Literatur

Die onkologische Beratung und die Entscheidungsfindung bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs ≥ 2 cm, die einen Fertilitätserhalt wünschen, bleiben eine Herausforderung. Diese jungen Frauen sind oft hochgebildet, sozioökonomisch etabliert und leben in einer stabilen Partnerschaft. Daher möchten sie sowohl eine maximale onkologische Sicherheit als auch die Möglichkeit zum Fertilitätserhalt.

Problematisch in der Beratung dieser jungen Patientinnen ist die geringe Datenlage, um die abschließende Sicherheit eines Fertilitätserhalts bei Tumoren ≥ 2 cm Größe zu bewerten. Folglich gilt dieses Behandlungskonzept nach den ESGO/ESTRO/ESP-Richtlinien (74) immer noch als experimentell und sollte nur als individueller Heilversuch mit den Patientinnen besprochen werden.

Einige Zentren bieten Patientinnen mit Zervixkarzinomen über 2 cm Größe und dem Wunsch nach einem Fertilitätserhalt die primäre (upfront) abdominale radikale Trachelektomie an, bei der eine radikalere parametran Resektion einschließlich der Durchtrennung und Resektion der Aa. uterinae erfolgt (70-73). Obwohl eine radikale parametran Resektion erfolgt, erhalten bis zu 47% der Patientinnen eine adjuvante Therapie (69). Die Rezidiv- und Mortalitätsrate bei

einer primär durchgeführten abdominalen radikalen Trachelektomie (6,9% und 3,4%) scheint im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der radikalen vaginalen Trachelektomie (11% und 3,7%) besser zu sein. Die Schwangerschaftsrate bei primär durchgeführter abdominaler radikaler Trachelektomie ist jedoch im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von sekundärer radikaler vaginaler Trachelektomie enttäuschend (21% vs. 70%) und es wurden nur wenige Lebendgeburten beschrieben (70, 71, 75).

Angesichts der umfangreichen Erfahrung unseres onkologischen Teams mit der primären radikalen vaginalen Trachelektomien (über 500 durchgeführte Eingriffe, Manuskript submitted), besprechen wir seit 2006 eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer sekundären radikalen vaginalen Trachelektomie bei tumorfreien Lymphknoten als experimentelles fertilitätserhaltendes Konzept im Sinne eines individuellen Heilversuchs mit Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ≥ 2 cm.

Unser aktuelles Kollektiv umfasst 31 Frauen und trägt zu den 205 Patientinnen in 23 Studien bei, die von Burbano et al 2021 überprüft wurden (66), sowie zu den 185 in der aktualisierten Übersicht von Morice et al 2022 (48). Die durchschnittliche Tumorgöße bei Erstdiagnose (37 mm) und die Verteilung der FIGO-Stadien in unserer Studie stimmen mit anderen veröffentlichten Daten überein (55, 58, 60-62, 76).

Einige Aspekte bleiben zum Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Fruchtbarkeitserhaltender Chirurgie jedoch weiterhin unklar, wie bereits von Plante et al 2015 erwähnt (77).

Erstens: sollte die histologische Abklärung der Lokoregionären Lymphknoten vor oder nach der neoadjuvanten Chemotherapie durchgeführt werden?

Marchiole et al führten in ihrer Serie von 19 Patientinnen die Lymphonodektomie nach der Chemotherapie durch, durchschnittlich wurden 22 Lymphknoten entnommen (61), Salihi et al lymphonodektomierten vor der Chemotherapie bei 4 Patientinnen (76), Robova et al nach der Chemotherapie, aber vor der einfachen Trachelektomie in einer separaten Operation bei 28 Patientinnen (56), Maneo et al nach der Chemotherapie bei 8 Patientinnen (78), Wang et al nach der Chemotherapie bei 2 Patientinnen (57), Rendon et al sowohl vor als auch nach der Chemotherapie bei 25 Patientinnen, wobei durchschnittlich 17 Lymphknoten entnommen wurden (79), Tesfai et al sowohl vor als auch nach der Chemotherapie bei 19 Patientinnen mit einem Durchschnitt von 21 Lymphknoten (62), de Vincenzo et al vor der Chemotherapie bei 13 Patientinnen mit einem Durchschnitt von 16 Lymphknoten (80) und Zusterzeel et al nach der Chemotherapie bei 18 Patientinnen (58).

Die Entscheidung, die Lymphonodektomie in diesem Kollektiv vor der neoadjuvanten Chemotherapie durchzuführen, basierte auf unserer Serie von 18 Patientinnen unter 40 Jahren

mit Gebärmutterhalskrebs >2 cm und Wunsch nach Fertilitätserhalt, bei denen in 67% Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden konnten (63). Andererseits beschrieben andere Autoren keine oder eine sehr geringe Anzahl an positiven Lymphknoten in ihren Kohorten (60, 79). Robova et al und Maneo et al fanden Lymphknotenmetastasen nach der neoadjuvanten Chemotherapie bei 7,1% bzw. 17% (56, 78). Wie Burbano et al (66) erwähnen, würde der Nachweis von Lymphknotenmetastasen vor der neoadjuvanten Chemotherapie diese Patientinnen von der Fruchtbarkeitserhaltenden Chirurgie ausschließen. Es könnte aber auch ein methodischer Bias vorliegen, da detaillierte Berichte über die pathologische Aufarbeitung der Lymphknoten fehlen. Außerdem könnte durch die verbesserte bildgebende Erkennung von Lymphknotenmetastasen das korrekte Tumorstadium früher diagnostiziert werden, und die Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie könnte nicht nur zu einer Verkleinerung des Primärtumors, sondern auch zum Verschwinden von Lymphknotenmetastasen führen. Dies wiederum würde es den Patientinnen ermöglichen, das Fruchtbarkeitserhaltende Konzept fortzusetzen. Der Zeitpunkt der Lymphadenektomie scheint das Rezidivrisiko nicht zu beeinflussen (66).

Es besteht kein allgemeiner Konsens über den optimalen Zeitpunkt der Staginglaparoskopie, aber unserer Meinung nach gibt es mehr Argumente dafür, eine lymphogene oder peritoneale Beteiligung vor der neoadjuvanten Chemotherapie histologisch auszuschließen und somit Patientinnen mit schlechterer Prognose keinen Fertilitätserhalt anzubieten.

Ein weiterer unklarer Aspekt betrifft die Frage zum optimalen Regime der neoadjuvanten Chemotherapie und die Anzahl der Chemotherapiezyklen. Häufig verwendete Schemata sind zwei bis drei Zyklen Paclitaxel/Ifosfamid/Cisplatin oder Paclitaxel/Cisplatin oder Carboplatin/Paclitaxel alle 3 Wochen (55, 60, 61, 78-80), manchmal auch wöchentlich (58, 62, 76), seltener dosis-dichte Schemata mit Cisplatin/Ifosfamid oder Cisplatin/Doxorubicin (56). In diesem Kollektiv wurden ähnliche Chemotherapieprotokolle verwendet. Zu erwähnen bleibt, dass in dieser Studie verschiedene Chemotherapeutika und Schemata verwendet wurden, hauptsächlich Paclitaxel/Ifosfamid/Cisplatin, aber auch Paclitaxel/Cisplatin und Cisplatin als Monotherapie. Dies führt zu einer schwierigen Interpretation der Ansprechraten und könnte Auswirkungen auf das Outcome haben. Alkylanzien wie Cisplatin oder Ifosfamid können zu einer Eierstockfibrose führen, was zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz führen kann. Das Vermeiden von Ifosfamid würde das Chemotherapieschema weniger gonadotoxisch machen (55). In unserer Studie wurden keine Daten zur Chemotherapie-induzierten Toxizität oder zur Bewertung der ovariellen Funktion nach der Chemotherapie ausgewertet. Obwohl es zu einer vorübergehenden Chemotherapie-induzierten Ovarialinsuffizienz kommen kann, fanden andere Autoren, die diesen Aspekt bewerteten, keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit (81). Nach einer neoadjuvanten Chemotherapie und fertilitätserhaltenden Operation war in 23%-

79% der Fälle ein histologischer Resttumor nachweisbar (56, 80). Die 55% in unserer Serie stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Wir sind anhand der o.g. Ergebnisse der gleichen Ansicht wie Plante et al (81), dass die Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer fertilitätserhaltenden Operation eine bessere fertilitätserhaltende Option darstellt als eine sofortige abdominale radikale Trachelektomie, da ein hoher Prozentsatz der Patientinnen nach upfront radikaler Trachelektomie (47%) (69) eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, womit ein Fertilitätserhalt nicht gewährleistet war.

Die dritte Frage betrifft die Radikalität der fertilitätserhaltenden Operation in Abhängigkeit des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie. Unterschiedliche Ansätze wurden nach der Chemotherapie angewendet, darunter Konisation/Re-Konisation (76, 78, 80), einfache Trachelektomie (56), radikale vaginale Trachelektomie (55, 57, 58, 60, 61), abdominale radikale Trachelektomie (62). Angesichts der begrenzten Evidenz für das Konzept der neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von der fertilitätserhaltenden Operation bei Patientinnen mit Tumoren >2 cm haben wir uns entschieden, bei allen Patientinnen eine radikale vaginale Trachelektomie durchzuführen, um eine Beeinträchtigung des onkologischen Ergebnisses durch drei Faktoren zu vermeiden: den großen Initialtumor, die eingeschränkt radikale Chirurgie und den experimentellen therapeutischen Ansatz (limitierte Datenlage).

Die Follow-up-Zeit von 94,5 Monaten in unserer Studie ist die bisher längste, die veröffentlicht wurde (60, 61). Die Anzahl an Rezidiven schwankt in ähnlichen Kohorten zwischen 0% (55, 76) bis 21% (56, 58, 80). Die Rezidivrate von 11% in unserer Studie stimmt mit anderen Serien überein (61, 62) sowie mit den 13,2% in der umfassenden Übersicht von Morice et al (48).

Ein weiterer zur Diskussion stehender Aspekt ist die pränatale Betreuung von Schwangerschaften nach diesem experimentellen fertilitätserhaltenden Konzept. In keiner anderen Studie wurden spezifische Maßnahmen empfohlen. Tatsächlich unterscheiden sich die Schwangerschaftsraten in veröffentlichten Kohorten zwischen 20% (62) und 100% (55). Die 72%ige Schwangerschaftsrate in unserer Studie liegt somit im oberen Bereich.

5.3. Stärken und Schwächen

Diese Studie liefert die längsten Nachbeobachtungsdaten von Patientinnen mit Zervixkarzinom >2 cm, die mit neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler vaginaler Trachelektomie als experimentelles fertilitätserhaltendes Konzept im Sinne eines individuellen Heilversuchs behandelt wurden. Nach zwei bis drei Chemotherapiezyklen wurde eine gute Ansprechrate beobachtet, und die Fertilität konnte bei 87% der Frauen (27/31) erhalten werden. Es zeigte sich eine hohe Schwangerschaftsrate von 72% in unserem Kollektiv.

Die Hauptschwäche der Studie liegt in der Heterogenität der Kohorte. Wir haben verschiedene FIGO-Stadien (von IB2-IIA1) analysiert, und insgesamt wurden nur 31 Patientinnen bewertet. Es sei darauf hingewiesen, dass in dieser Studie verschiedene Chemotherapeutika und Schemata verwendet wurden. Dies führt zu einer schwierigen Interpretation der Ansprechraten und kann Auswirkungen auf das Studienergebnis haben. Es wurden keine Daten bezüglich der chemotherapiebedingten Toxizität oder der Bewertung der ovariellen Funktion nach der Chemotherapie ausgewertet. Informationen zu diesen Themen wären für eine bessere Beratung der Patientinnen nützlich.

Implikationen für die Praxis und zukünftige Forschung

Angesichts der begrenzten Daten zum optimalen Management von Frauen mit Gebärmutterhalskrebs >2 cm Größe mit Wunsch nach Fertilitätserhalt, wird die laufende CONTESSA-Studie wichtige Informationen liefern. Einschlussberechtigte Patientinnen sind prämenopausale Frauen mit invasivem Zervixkarzinom von 2-4 cm Größe (FIGO IB2) und histologisch gesicherten negativen Lymphknoten, ähnlich den Einschlusskriterien in dieser Studie. Die Patientinnen erhalten drei Zyklen einer neoadjuvante Platin/Paclitaxel-Chemotherapie, und Patientinnen mit vollständigem oder teilweisem Ansprechen erhalten im Anschluss eine fertilitätserhaltende Operation, während Patientinnen mit Tumoren, die noch größer als 2 cm sind, die Standardbehandlung erhalten (radikale Hysterektomie und/oder Radiochemotherapie). 90 Patientinnen sollen in die Studie eingeschlossen werden. Die Nachbeobachtung ist für drei Jahre geplant. Die Ergebnisse sollen bis 2025 präsentiert werden (82).

5.4. Fazit

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse dieser Studie das experimentelle onkologische Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer fertilitätserhaltenden Operation im Sinne einer radikalen vaginalen Trachelektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom >2 cm Größe mit histologisch ausgeschlossenen Lymphknotenmetastasen. Die Rezidivrate ist 2,5-mal höher als bei Tumoren ≤ 2 cm. Die hohe Schwangerschaftsrate von 72% ist ermutigend.

6. Literaturverzeichnis

1. Arbyn M, Xu L. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials. *Expert review of vaccines*. 2018;17(12):1085-91.
2. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *The New England journal of medicine*. 2021;385(20):1908-18.
3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet Global health*. 2020;8(2):e191-e203.
4. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10071):847-60.
5. He WQ, Li C. Recent global burden of cervical cancer incidence and mortality, predictors, and temporal trends. *Gynecol Oncol*. 2021;163(3):583-92.
6. Yang M, Du J, Lu H, Xiang F, Mei H, Xiao H. Global trends and age-specific incidence and mortality of cervical cancer from 1990 to 2019: an international comparative study based on the Global Burden of Disease. *BMJ open*. 2022;12(7):e055470.
7. Zhang X, Zeng Q, Cai W, Ruan W. Trends of cervical cancer at global, regional, and national level: data from the Global Burden of Disease study 2019. *BMC public health*. 2021;21(1):894.
8. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization.
9. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global health*. 2023;11(2):e197-e206.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten RKI. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html. 2023.
11. Possover M, Kamprath S, Schneider A. [The historical development of radical vaginal operation of cervix carcinoma]. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 1997;119(8):353-8.
12. https://humanhealth.iaea.org/HHW/RadiationOncology/ICARO2/Presentations/Session15A_01_HaieMeder.pdf CCGPBa.
13. Nationaler Krebsplan WdFOZ-S, https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_2a>Weiterentwicklung_Zervixkarzinom_Screening.pdf.
14. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/krebsfrueherkennung/gebaermutterhalskrebs-screening/>.
15. zur Hausen H. Papillomviren als Krebserreger. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1998;58(06):291-6.
16. Lecuru FR, McCormack M, Hillemanns P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(4):829-34.
17. Cibula D, Dusek J, Jarkovsky J, Dundr P, Querleu D, van der Zee A, et al. A prospective multicenter trial on sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage cervical cancer (SENTIX). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(1):212-5.
18. Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Brink-Spalink V, et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2011;15(4):451-9.
19. Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V, Marnitz S, Hasenbein K, Schneider A. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical

- hysterectomy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2012;119(2):254-62.
20. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(20):1895-904.
 21. Dargent D SJ. Envahissement ganglionnaire pelvien: place de la pelviscopie retro-peritoneale. Paris: Medsi McGraw-Hill. 1989.
 22. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(2):579-81.
 23. Canis M, Mage G, Wattiez A, Pouly JL, Manhes H, Bruhat MA. [Does endoscopic surgery have a role in radical surgery of cancer of the cervix uteri?]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 1990;19(7):921.
 24. Dargent D, Mathevet P. [Radical laparoscopic vaginal hysterectomy]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 1992;21(6):709-10.
 25. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1993;51(2):248-54.
 26. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;166(3):864-5.
 27. Raspagliesi F, Ditto A, Hanozet F, Martinelli F, Solima E, Zanaboni F, et al. Nerve-sparing radical hysterectomy in cervical cancer: evolution of concepts. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):S119-21.
 28. Höckel M, Horn LC, Hentschel B, Höckel S, Naumann G. Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2003;13(6):791-803.
 29. Yabuki Y, Asamoto A, Hoshiba T, Nishimoto H, Kitamura S. Dissection of the cardinal ligament in radical hysterectomy for cervical cancer with emphasis on the lateral ligament. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(1 Pt 1):7-14.
 30. Höckel M, Konerding MA, Heussel CP. Liposuction-assisted nerve-sparing extended radical hysterectomy: oncologic rationale, surgical anatomy, and feasibility study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(5):971-6.
 31. Possover M, Stöber S, Plaul K, Schneider A. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):154-7.
 32. Kohler C, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Mallmann P, Favero G, et al. Laparoscopic radical hysterectomy with transvaginal closure of vaginal cuff - a multicenter analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019;29(5):845-50.
 33. Schmeler KM, Pareja R, Blanco AL, Fregnani JH, Lopes A, Perrotta M, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. 2021;31(10):1317-25.
 34. Carneiro VCG, Batista TP, Andrade MR, Barros AV, Câmara LHLD, Ramalho NM, et al. Proof-of-concept randomized phase II non-inferiority trial of simple versus type B2 hysterectomy in early-stage cervical cancer ≤ 2 cm (LESSER). 2023;33(4):498-503.
 35. Dunst J, Hänsgen G. Radio-und Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom. *Der Onkologe*. 2001;7(8):854-63.
 36. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(12):1855-61.
 37. Marnitz S, Waltar T, Herter J. Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms. *Der Onkologe*. 2020;26(7):606-15.

38. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(1):111-9.
39. Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, Siegel BA, Mutic S, Thaker PH, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy and Image-Guided Adapted Brachytherapy for Cervix Cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2019;103(5):1088-97.
40. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, et al. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology*. 2012;83(6):346-53.
41. Hass P, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2017;193(12):1048-55.
42. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. 2018;36(16):1548-55.
43. Kenter G, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, Massuger L, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. 2019;37(15_suppl):5503-.
44. Dargent D BJ, Roy M. La trachélectomie élargie (T.E.). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol* 1994;2:292 – 5. 1994.
45. Brokamp L FG, Böhmer G, Remus N, Hagemann I, Brummer O, et al. Fertilitätserhaltend mit Trachelektomie operieren. *Hamburger Ärzteblatt* 2016:28 - 31. 2016.
46. Plaikner A, Jacob A, Siegler K, Schneider A, Ragosch V, Barinoff J, et al. Modification of Dargent's radical vaginal trachelectomy to facilitate ureteral dissection: description of technique. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(8):1210-4.
47. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):e240-e53.
48. Morice P, Maulard A, Scherier S, Sanson C, Zarokian J, Zaccarini F, et al. Oncologic results of fertility sparing surgery of cervical cancer: An updated systematic review. *Gynecol Oncol*. 2022;165(1):169-83.
49. Nezhat F, Erfani H, Nezhat C. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2022;23(4):287-313.
50. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM, Jr., Sonoda Y, Abu-Rustum NR, et al. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(3):533-42.
51. Leitlinienprogramm Onkologie S3-Leitlinie Diagnostik TuNdPmZ-V.
52. Lindsay R, Burton K, Shanbhag S, Tolhurst J, Millan D, Siddiqui N. Fertility conserving management of early cervical cancer: our experience of LLETZ and pelvic lymph node dissection. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(1):118-23.
53. Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, Tropé A, Lönnberg S. Adverse Pregnancy Outcomes After Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2016;128(6):1265-73.
54. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;11(11):Cd012847.
55. Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):367-70.
56. Robova H, Rob L, Halaska MJ, Pluta M, Skapa P, Strnad P, et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):49-53.

57. Wang D, Yang J, Shen K, Xiang Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery for women with stage IB1 cervical cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2013;24(3):287-90.
58. Zusterzeel PLM, Aarts JWM, Pol FJM, Ottevanger PB, van Ham M. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Vaginal Radical Trachelectomy as Fertility-Preserving Treatment for Patients with FIGO 2018 Stage 1B2 Cervical Cancer. *The oncologist*. 2020;25(7):e1051-e9.
59. Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2431.e5-7.
60. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Köhler C, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(3):586-93.
61. Marchiolè P, Ferraioli D, Moran E, Mammoliti S, Tigaud JD, Beurrier F, et al. NACT and laparoscopic-assisted radical vaginal trachelectomy in young patients with large (2-5 cm) high risk cervical cancers: Safety and obstetrical outcome. *Surgical oncology*. 2018;27(2):236-44.
62. Tesfai FM, Kroep JR, Gaarenstroom K, De Kroon C, Van Loenhout R, Smit V, et al. Fertility-sparing surgery of cervical cancer >2 cm (International Federation of Gynecology and Obstetrics 2009 stage IB1-IIA) after neoadjuvant chemotherapy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2020;30(1):115-21.
63. Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, Köhler C, Mangler M, Speiser D, et al. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;126(3):325-9.
64. Fokom Domgue J, Schmeler KM. Conservative management of cervical cancer: Current status and obstetrical implications. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2019;55:79-92.
65. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertility and sterility*. 2016;106(5):1195-211.e5.
66. Burbano J, Heredia F, Sanabria D, Ardila EG, Viveros-Carreño D, Rodriguez J. Neoadjuvant chemotherapy prior to fertility-sparing surgery in cervical tumors larger than 2 cm: a systematic review on fertility and oncologic outcomes. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2021;31(3):387-98.
67. Kasius JC, van der Velden J, Denswil NP, Tromp JM, Mom CH. Neo-adjuvant chemotherapy in fertility-sparing cervical cancer treatment. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2021;75:82-100.
68. Schaafsma M, Plante M, Mom CH, van Trommel NE. Is less more in the surgical treatment of early-stage cervical cancer? *Current opinion in oncology*. 2022;34(5):473-89.
69. van Kol KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. *Gynecol Oncol*. 2019;155(3):515-21.
70. Deng X, Zhang Y, Li D, Zhang X, Guo H, Wang F, et al. Abdominal radical trachelectomy guided by sentinel lymph node biopsy for stage IB1 cervical cancer with tumors >2 cm. *Oncotarget*. 2017;8(2):3422-9.
71. Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: Is it safe for IB1 cervical cancer with tumors \geq 2 cm? *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):87-92.
72. Lintner B, Saso S, Tarnai L, Novak Z, Palfalvi L, Del Priore G, et al. Use of abdominal radical trachelectomy to treat cervical cancer greater than 2 cm in diameter. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(6):1065-70.
73. Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Chi DS, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *International*

journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(7):1251-7.

74. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2023;33(5):649-66.

75. Okugawa K, Yahata H, Sonoda K, Ohgami T, Yasunaga M, Kaneki E, et al. Safety evaluation of abdominal trachelectomy in patients with cervical tumors ≥ 2 cm: a single-institution, retrospective analysis. Journal of gynecologic oncology. 2020;31(4):e41.

76. Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, Moerman P, Neven P, Vergote I. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility-sparing therapy in stage IB cervical cancer. Gynecol Oncol. 2015;139(3):447-51.

77. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving Surgery: Which Is the Best Option? International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2015;25(4):722-8.

78. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008;111(3):438-43.

79. Rendón GJ, Lopez Blanco A, Aragona A, Saadi JM, Di Guilmi J, Arab Eblen C, et al. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer ≥ 2 cm. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2021;31(3):462-7.

80. de Vincenzo R, Ricci C, Fanfani F, Gui B, Gallotta V, Fagotti A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization in stage IB2-IIA1 cervical cancer larger than 2 cm: a pilot study. Fertility and sterility. 2021;115(1):148-56.

81. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. Gynecol Oncol. 2011;121(2):290-7.

82. Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2019;29(5):969-75.