

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Sven Mahner

*Messerkonisation:
Erfolgsrate und Komplikationen
Retrospektive Untersuchung von Patientinnen einer einzelnen
Institution in den Jahren 2005 - 2014
im Vergleich zu Angaben in der Literatur*

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Natalie Battistel

aus

Dachau

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Kolben

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Björn Lampe

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Epidemiologie des Zervixkarzinoms	4
1.2	Zervixkarzinomscreening	6
1.3	Operative Verfahren zur Behandlung zervikaler Präkanzerosen.....	9
2	Fragestellung	11
3	Methodik	12
3.1	Durchführung der Messerkonisation	12
3.2	Datenerhebung	12
3.3	Auswertung.....	13
4	Ergebnisse	14
4.1	Verteilung der Eingriffe.....	14
4.2	Altersverteilung	15
4.3	Präoperativer Zytologie- bzw. Histologiebefund	16
4.4	Postoperative Histologiebefunde	17
4.5	Operationsergebnisse	18
4.6	Konusvolumen und –tiefe.....	19
4.7	Postoperative Komplikationen	20
4.8	Zytologie nach erfolgter Konisation.....	21
4.9	Parität und Schwangerschaftsverlauf nach Konisation	22
5	Diskussion	23
5.1	Studien	23
5.2	Vergleich der erhobenen Daten mit den Angaben in der Literatur	27
6	Ausblick	30
7	Literaturverzeichnis.....	32
8	Anhang	39
8.1	Abkürzungsverzeichnis	39
8.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	39
9	Eidesstattliche Versicherung	40
10	Übereinstimmungserklärung	41
11	Danksagung	42

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Weltweit stellt das Zervixkarzinom die vierthäufigste Krebsdiagnose bei Frauen dar, an der im Jahr 2018 ca. 570.000 Frauen erkrankt und 310.000 Frauen verstorben sind¹. Der Großteil der Todesfälle betrifft Frauen in Entwicklungsländern (ca. 90%). In Deutschland erkrankten im Jahre 2016 4.610 Frauen an einem Zervixkarzinom. Insgesamt verstarben 1.550 Frauen an der Erkrankung².

Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 60 Jahren. Während das durchschnittliche Erkrankungsalter beim invasiven Karzinom 55 Jahre beträgt, betrifft dessen Vorstufe, das Carcinoma in situ, Frauen am häufigsten mit ca. 35 Jahren³. Oft haben die Patientinnen dieser Altersgruppe ihre Familienplanung noch nicht begonnen, beziehungsweise noch nicht abgeschlossen.

In den meisten Fällen entstehen Zervixkarzinome auf dem Boden einer persistierenden Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) der Hochrisikogruppe (high risk). In 99% aller Tumormaterialien (Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, adenosquamöse Karzinome) wurden humane Papillomaviren nachgewiesen. Dabei sind die Typen 16 und 18 (HPV high risk) für etwa 70% der Karzinome ursächlich verantwortlich⁴. Die anogenitale HPV-Infektion zählt zu den häufigen sexuell übertragbaren Erkrankungen.

Seit Einführung der HPV-Impfung ist das Auftreten von HPV-Neuinfektionen, Genitalwarzen und zervikalen Dysplasien bereits deutlich zurückgegangen⁵. In Australien und Großbritannien sind bis zu 80% der weiblichen Teenager geimpft⁶. Dies resultiert in einem

deutlichen Rückgang der Genitalwarzen, in Australien in der Altersgruppe der unter 21-Jährigen sogar von 11,5% vor Einführung der Impfung auf 0,85% im Jahr 2011⁷. Australien hat schon heute eine der weltweit niedrigsten Inzidenzen des Zervixkarzinoms und bis zum Jahr 2035 könnte diese auf 4 Erkrankungen pro 100.000 Frauen sinken⁸. Aufgrund der niedrigeren Durchimpfungsrate von etwa 40% dürfte dieser Effekt in Deutschland deutlich geringer sein.

Das Plattenepithelkarzinom und das Adeno- oder adenosquamöse Karzinom sind die häufigsten histologischen Typen des Zervixkarzinoms. Die Vorstufe des Zervixkarzinoms wird zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) genannt. Die CIN ist charakterisiert durch eine abnorme Zellproliferation, Zell- und Kernatypien, Reifungsstörungen und atypische Mitosen. Je nach der Tiefe der Zellveränderungen im Epithel werden drei Schweregrade unterschieden: CIN I stellt eine geringe Dysplasie dar, die sich auf das äußere Epitheldrittel beschränkt. Bei CIN II finden sich atypische Kerne und vermehrte Mitosen in den äußeren zwei Dritteln der Epithelschicht. Bei der hochgradigen Dysplasie (CIN III) sind alle Schichten durch ein atypisches Plattenepithel ersetzt und es finden sich zahlreiche Mitosen. Ist die Basalmembran bei Vorliegen von karzinomatösen Merkmalen noch intakt, spricht man bereits von einem Carcinoma in situ⁹.

Die Prävalenz der Präkanzerosen der Zervix uteri ist weitaus höher als die des invasiven Karzinoms. Etwa 300.000 Frauen jährlich sind in Deutschland von zervikalen intraepithelialen Neoplasien betroffen¹⁰. In Deutschland sind die Inzidenz- und Mortalitätsraten des Zervixkarzinoms seit dem Jahr 1971 mit Beginn der Krebsvorsorge mittels Pap-Abstrich und der chirurgischen Sanierung von Präkanzerosen gesunken und das Zervixkarzinom ist somit vom häufigsten auf den zwölft häufigsten malignen Tumor der Frau

zurückgegangen. Dennoch werden jährlich ca. 200.000 Frauen in Deutschland operativ wegen Zervixkarzinomvorstufen behandelt¹¹.

1.2 Zervixkarzinomscreening

Seit 1971 wird in Deutschland für Frauen ab 20 Jahren eine jährliche zytologische Abstrichuntersuchung der Zervix uteri angeboten, deren Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Das Zervixkarzinomscreening umfasst je eine Abstrichentnahme von ekto- (von der Portiooberfläche) und endozervikal (aus dem Zervikalkanal) und eine zytologische Beurteilung nach erfolgter Papanicolaou-Färbung bezüglich Zellveränderungen und Qualität des Abstrichs. Die Klassifikation der zytologischen Befunde erfolgt anhand der Münchner Nomenklatur III (Einteilung der zytologischen Befunde nach der aktuellen Münchner Nomenklatur).

Das jährliche Zervixkarzinomscreening führte in Deutschland zu einem Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätsraten um ca. 60-70%¹².

Nach einer Studie des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2013 nahm bei einer Erhebung, die zwischen 2008 und 2011 durchgeführt wurde, jede zweite Frau ab 20 Jahren (52,8%) innerhalb der vorangegangenen 12 Monate an einer solchen Krebsfrüherkennungsuntersuchung teil. Am häufigsten nahmen Frauen in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahren das Programm zur Früherkennungsuntersuchung von Gebärmutterhalskrebs in Anspruch (60,7%). In der Altersgruppe der Frauen ab 70 Jahren waren es nur noch 35,5%¹³.

Seit einigen Jahren sind außerdem HPV-Tests für das Zervixkarzinomscreening von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Seit 2006 wird außerdem eine HPV-Impfung zur Primärprävention angeboten¹⁴.

Im November 2018 kam es zu einer Umstellung des Screenings: Frauen zwischen 20 bis 65 Jahren werden von ihren Krankenkassen in Zukunft alle 5 Jahre an das Screening erinnert¹². Frauen zwischen 20 und 35 Jahren haben weiterhin einen Anspruch auf ein jährliches zytologisches Screening¹⁵. Frauen ab 35 Jahren wird alle drei Jahre eine Untersuchung kombiniert aus HPV-Test und Pap-Abstrich statt des jährlichen Pap-Abstrichs angeboten¹⁶. Die gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen können über das 65. Lebensjahr hinaus in Anspruch genommen werden und die Frauen sollten dazu auch motiviert werden. Sollten bei Patientinnen dieser Altersgruppe mehrfach negative Ergebnisse in der HPV-Pap-Kotestung vorkommen, kann eine Beendigung der Zervixkarzinomfrüherkennung erwogen werden¹⁷.

Liegt bei der jährlichen Krebsvorsorgeuntersuchung ein auffälliges zytologisches Ergebnis vor, so erfolgt – je nach Schweregrad der gefundenen zytologischen Veränderung – eine zytologische Kontrolluntersuchung mit Nachweis und Typisierung der in 99% der zytologischen Veränderung zugrunde liegenden HPV-Infektion, oder eine kolposkopische Abklärung gegebenenfalls mit gezielter Knipsbiopsie, um die zytologische Verdachtsdiagnose zu sichern. Bei grenzwertigen zytologischen Auffälligkeiten (Pap II-p, II-g) und bei zytologischem Verdacht auf leichte Dysplasie (Pap IIID1) soll in einem Intervall von 6 Monaten ein HR-HPV-Test durchgeführt werden. Bei positivem Test soll innerhalb von drei Monaten eine kolposkopische Abklärung erfolgen. Bei negativem Ergebnis soll diese Kontrolle nach 12 Monaten stattfinden.

Bei unklaren zytologischen Befunden (Pap III-p, III-g, III-x, III-e) kann eine Abklärung mittels HR-HPV-Test oder p16/Ki-67-Immunzytochemie innerhalb von drei Monaten

erwogen werden. Bei positivem Testergebnis sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von drei Monaten und bei Negativität eine HPV-Pap-Kontrolle nach 12 Monaten erfolgen. Bei den Befunden Pap III-g, III-x, III-e sollte eine endometriumspezifische Diagnostik erfolgen, um eine endometriale Neoplasie auszuschließen (Vaginalsonographie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.)

Bei mittel- und höhergradigen zytologischen Auffälligkeiten (Pap IIID2, IVa, IVb, V) soll eine kolposkopische Abklärung erfolgen¹⁸.

Bei der Therapieauswahl sollten neben dem Dysplasiegrad auch das Alter und der Stand der Familienplanung beziehungsweise der Wunsch der Patientin berücksichtigt werden.

Eine CIN I sollte vorerst in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden¹⁹.

Bei Vorliegen einer CIN III außerhalb der Schwangerschaft empfehlen die gynäkologischen Fachgesellschaften eine Zervixkonisation. Neben allgemeinen Operationsrisiken wie intra- oder postoperative Blutungen, Infektionen oder Verwachsungen birgt die Konisation ein signifikant erhöhtes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen²⁰. Die operative Behandlung der CIN II wird angesichts ihres hohen Regressionspotenzials und den genannten Risiken einer Konisation zunehmend kontrovers diskutiert.

1.3 Operative Verfahren zur Behandlung zervikaler Präkanzerosen

Operationsindikationen stellen die CIN III der nicht-schwangeren Patientin sowie die über einen längeren Zeitraum persistierende CIN II dar. Sollte es dem Wunsch der Patientin entsprechen, kann auch bei erstmalig diagnostizierter CIN II eine operative Therapie erwogen werden.

Die Operationsmethoden werden in ablative und exzisionale Verfahren unterteilt.

Zu den ablativen Methoden zählen die Kryotherapie, die Laserablation, die Elektrofulguration und die Koagulation. Bei all diesen Methoden kann keine histologische Aufarbeitung des Präparates erfolgen, so dass sie nur angewendet werden dürfen, wenn ein invasives Wachstum sicher ausgeschlossen ist und die gesamte Läsion kolposkopisch beurteilt werden kann.

Bei den exzisionalen Verfahren, zu welchen die Messer-, Schlingen- und die Laserkonisation zählen, kann durch die Möglichkeit der histologischen Aufarbeitung der Resektionsrand beurteilt und ein okkultes Zervixkarzinom diagnostiziert werden.

Die älteste dieser 7 organerhaltenden Verfahren ist die Messerkonisation. Diese wurde bereits 1916 von Sturmdorf erfolgreich als fertilitätserhaltender Eingriff durchgeführt²¹.

Schlingen- und Laserexzisionen sind die Methoden der Wahl bei der Therapie der zervikalen intraepithelialen Neoplasie²².

Bei allen Methoden sollte das Ziel der Behandlung sein das dysplastische Gewebe komplett zu entfernen und das gesunde Gewebe weitestgehend zu erhalten. Dies beugt dem Wiederauftreten der Erkrankung einerseits und dem Risiko für Blutungskomplikationen und Frühgeburtslichkeit als Folge einer Zervixinsuffizienz andererseits vor.

Beim Vergleich der verschiedenen Operationsmethoden wurde lediglich für wenige Parameter ein signifikanter Unterschied nachgewiesen. Für die Messerkonisation verglichen mit der Laserkonisation ist postoperativ die kolposkopische Beurteilung der Zervix signifikant schwieriger und die Rate an postoperativen Zervixstenosen signifikant höher. Für die vollständige operative Sanierung, Schmerzempfindung und intra- und postoperative Blutung gibt es keine signifikanten Unterschiede²³.

Die WHO empfiehlt bei Frauen, für die sowohl die Schlingen- als auch die Messerkonisation in Frage kommen, die Schlingenexzision zur Behandlung der CIN durchzuführen. Zur Behandlung von ACIS kann die Messerkonisation anstatt der LEEP bei Frauen, für die beide Verfahren in Frage kommen, erwogen werden²³.

2 Fragestellung

In dieser Arbeit werden die Erfolgs- und Komplikationsraten der Messerkonisationen analysiert, die alle von einem erfahrenen Operateur an einer Institution durchgeführt wurden. Die Ergebnisse sollen mit den Daten aus der Literatur verglichen werden. Es soll untersucht werden, ob dieses Verfahren in einem „real life“-Szenario auch in den Händen eines erfahrenen Operateurs eine höhere Komplikationsrate, als die Schlingenkonisation aufweist, wie in der Literatur beschrieben. Besonderer Wert wird gelegt auf die Anzahl von vollständigen operativen Sanierungen („Exzision endo- und ektozervikal in sano“), Komplikationen (Nachblutungen, postoperative Infektionen, länger andauernde postoperative Schmerzen), Rezidivrate (Ergebnisse der zytologischen Nachsorgeuntersuchungen) und den Verlauf von Schwangerschaften (Frühgeburtlichkeit, Sectionrate) nach erfolgter Messerkonisation.

3 Methodik

3.1 Durchführung der Messerkonisation

Sämtliche Eingriffe wurden in Vollnarkose durchgeführt. Nach der Spiegeleinstellung erfolgte jeweils die Schiller'sche Jodprobe, danach das Anhängen der vorderen Muttermundslippe mittels Kugelfasszange und die Resektion des Konus mit dem Skalpell. Nach der Resektion wurde die Zervix kürettiert und anschließend die sorgfältige Blutstillung des Wundbettes mittels bipolarer Elektrokoagulation vorgenommen. Am Ende der Operation wurde eine lockere vaginale Tamponade eingelegt und 3-6 Stunden postoperativ wieder entfernt. Die Entlassung der Patientinnen erfolgte in den meisten Fällen am Operationstag, nur in Ausnahmefällen (z.B. bei mangelnder häuslicher Betreuung) erst am Morgen des 1. postoperativen Tages.

3.2 Datenerhebung

Über einen Zeitraum von 10 Jahren (01.01.2005 bis 31.12.2014) wurden von Prof. Dr. med. Martin Kolben in der WolfartKlinik in Gräfelfing insgesamt 170 Messerkonisationen durchgeführt. Die Eingriffe erfolgten überwiegend ambulant.

In die Studie wurden diejenigen Patientinnen einbezogen, die sich nach erfolgter Konisation regelmäßig zu Nachsorgeuntersuchungen in der Praxis von Herrn Professor Kolben einfanden, so dass die Daten vollständig erhoben werden konnten. Die Auswertung erfolgte schließlich an Daten in anonymisierter Form, so dass es zu keinerlei Belastung (körperlich, finanziell, zeitlich) der Patientinnen kam. Somit kam es zu keinen ethisch-rechtlich relevanten Problemen.

Aufgrund fehlender dokumentierter Nachsorgeuntersuchungen ergaben sich insgesamt 101 operative Eingriffe, die in die Auswertung aufgenommen werden konnten.

Die Ethikkommission der LMU hat diese Untersuchung mit einem positiven Votum bewertet (Ethikantrag 18-770).

3.3 Auswertung

Die Daten wurden mittels einer Microsoft Excel 2010 Tabelle erfasst.

Bei der Berechnung des Konusvolumens wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass es sich um einen gleichförmigen Kegel handelt. Das Konusvolumen wurde anhand seiner Tiefe und seines Durchmessers mit der Formel $V=1/3*\pi*r^2*h$ berechnet.

Die statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel und SPSS, PASW Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Verteilung der Eingriffe

Es wurden 170 Patientinnen in die Studie eingeschlossen mit einem lost to follow up von 69. Von den insgesamt 101 ausgewerteten operativen Eingriffen waren 93 primäre Konisationen, während es sich in acht Fällen um Rekonisationen handelte. Bei sieben der acht Patientinnen war die primäre Konisation von einem anderen Arzt durchgeführt worden, bei einer Patientin wurde von Prof. Dr. med. Martin Kolben sechs Wochen nach der ersten Konisation aufgrund des histologischen Befundes eine Rekonisation vorgenommen.

4.2 Altersverteilung

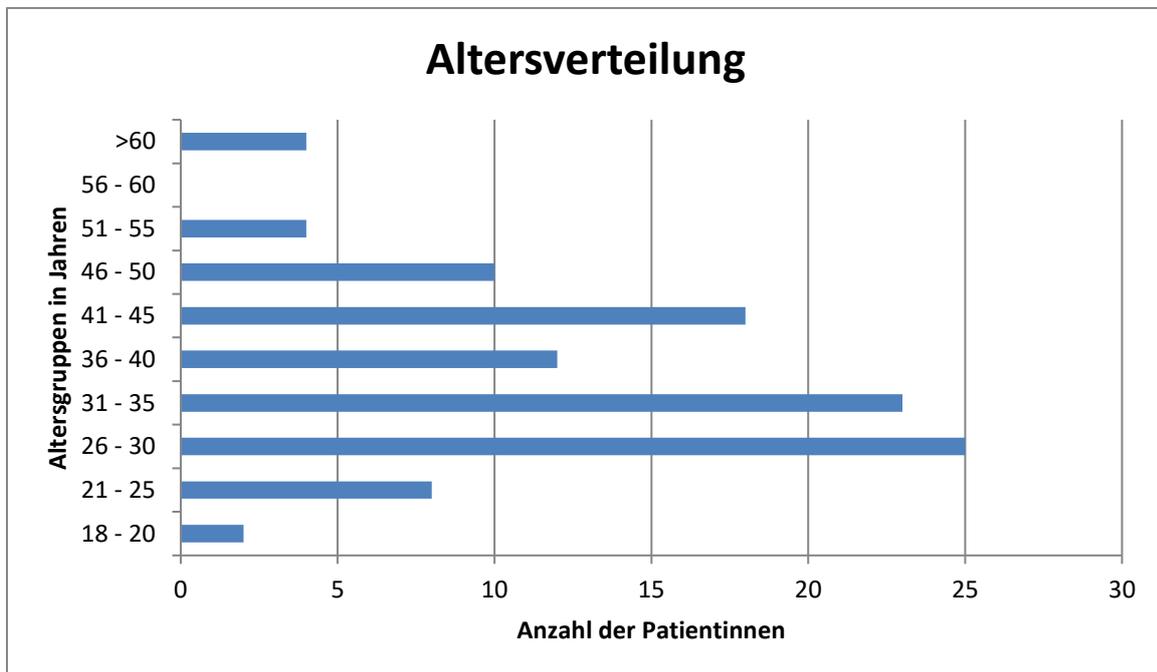


Abb. 1: Altersverteilung der Patientinnen nach Altersgruppen

Das Alter der Patientinnen lag bei der Konisation zwischen 18 und 66 Jahren, der Median bei 37 Jahren. Ein vermehrtes Vorkommen von Konisationen aufgrund suspekter zytologischer Befunde zeigt sich in den Altersgruppen von 26 bis 30 Jahren und von 31 bis 35 Jahren.

4.3 Präoperativer Zytologie- bzw. Histologiebefund

Alle Patientinnen hatten vor der Messerkonisation zytologisch oder histologisch (nach Knipsbiopsie) auffällige Befunde, wobei die Mehrzahl der Patientinnen Abstrichergebnisse der Gruppen IIID (53%) und IVa (33%) nach Papanicolaou aufzeigten.

Bei vier Patientinnen lagen vor der Konisation keine zytologischen Befunde vor, sondern lediglich der histologische, durch Knipsbiopsie erbrachte Nachweis einer CIN II bzw. CIN III.

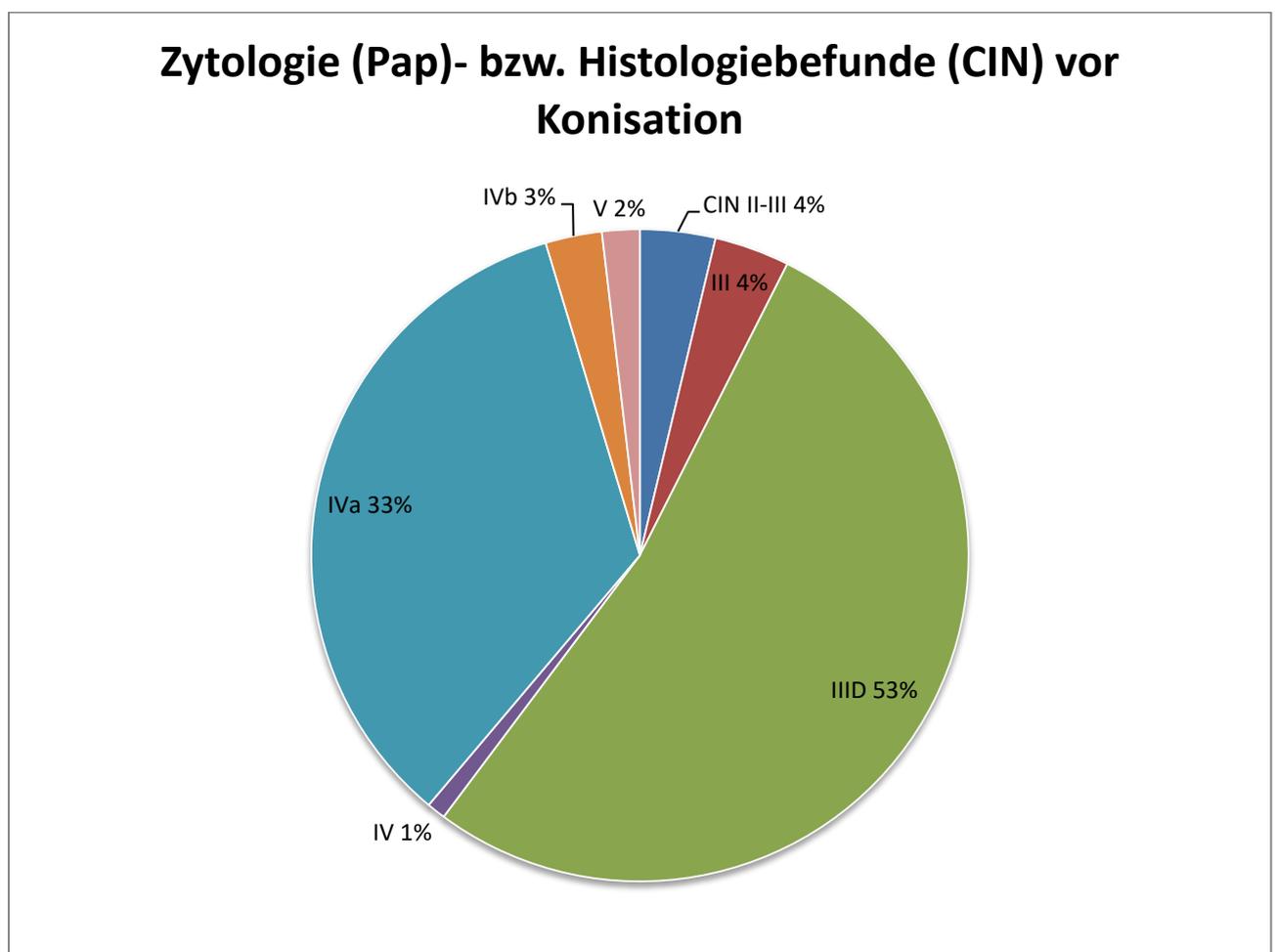


Abb. 2: Zytologie- bzw. Histologiebefunde vor Konisation

4.4 Postoperative Histologiebefunde

Über die Hälfte der Patientinnen (55%) zeigten ausgeprägte Präkanzerosen im Sinne einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad III (CIN III) bzw. eines Carcinoma in situ (CIS). In 33% der Fälle ergab die histologische Untersuchung eine leicht- bis mittelgradige Dysplasie (CIN I bzw. II). Bei 7% der Patientinnen wurde ein Karzinom diagnostiziert. Bei 5% der Patientinnen wurde histologisch keine Dysplasie festgestellt.

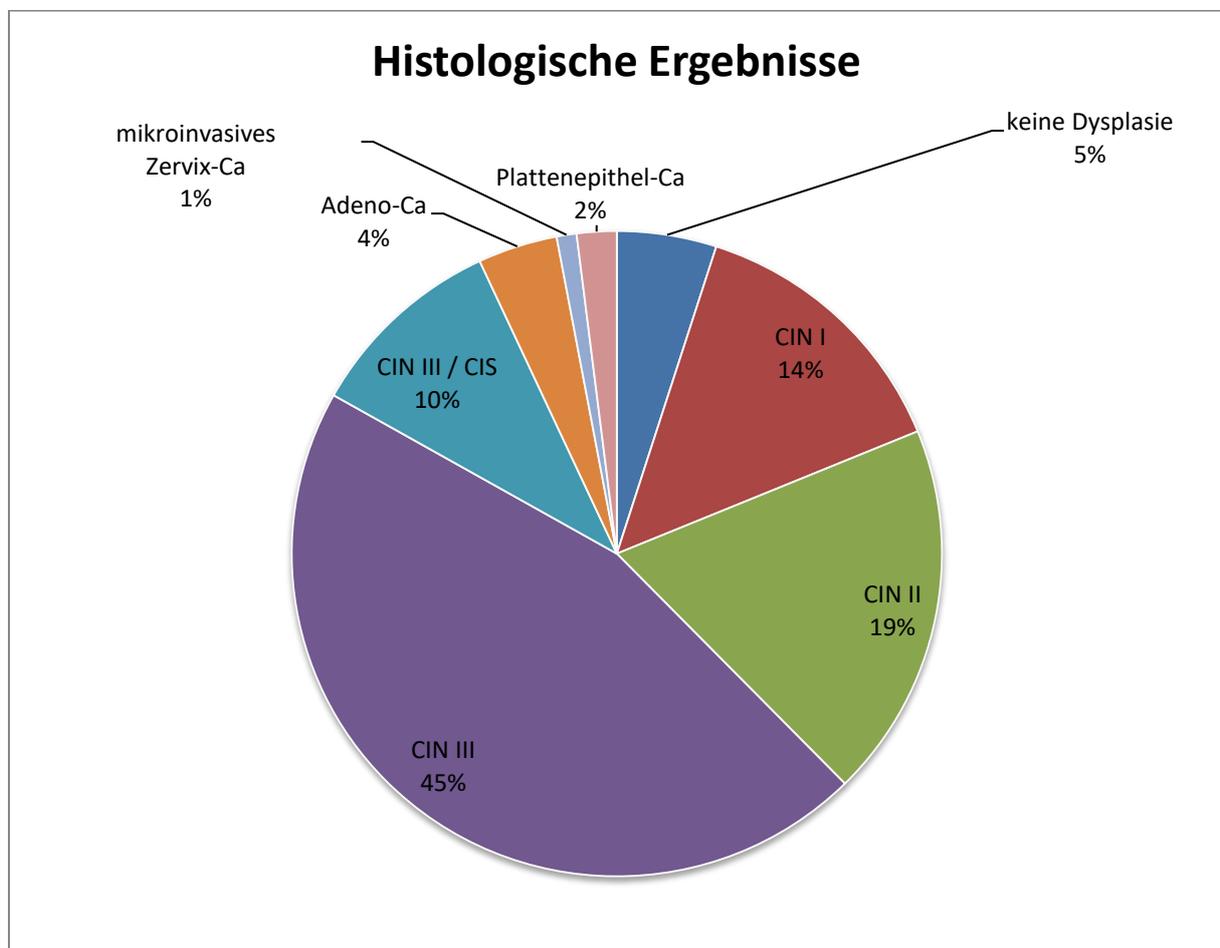


Abb. 3: Histologische Ergebnisse

4.5 Operationsergebnisse

Bei 83 (82%) der 101 Eingriffe war im Gesunden reseziert worden, bei 18 Patientinnen (18%) waren die Resektionsränder des Konisats nicht frei von dysplastischen Zellen (non in sano).

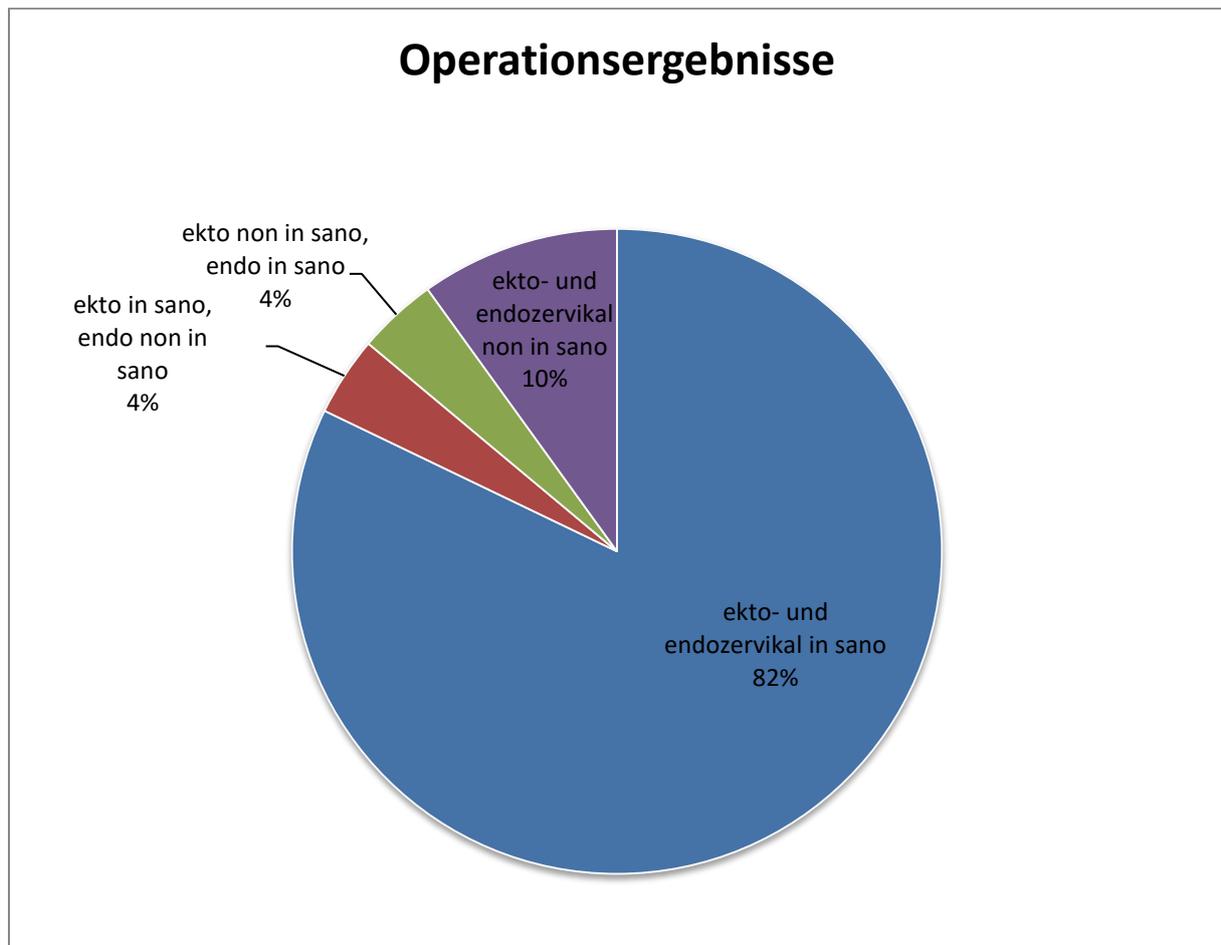


Abb. 4: Operationsergebnisse

In insgesamt zehn Fällen wurde nach Konisation eine Hysterektomie durchgeführt. Davon in sechs Fällen eine einfache Hysterektomie (vier Mal bei CIN III im Rekonisat / CIN III multifokal non in sano reseziert / CIS non in sano reseziert und zwei Mal wegen Uterus myomatosus) und in vier Fällen eine radikale Hysterektomie (Wertheim-Meigs-Operation) bei invasivem Zervixkarzinom.

4.6 Konusvolumen und -tiefe

Die Konusvolumina wurden anhand ihrer Tiefe und ihres Durchmessers mit der Formel $V=1/3*\pi*r^2*h$ berechnet. Sie betragen minimal 0,11 cm³, maximal 6,44 cm³ und im Mittel 1,1 cm³. Die Tiefe der Resektate betrug minimal 0,3 cm, maximal 2,5 cm und im Mittel 1,0 cm.

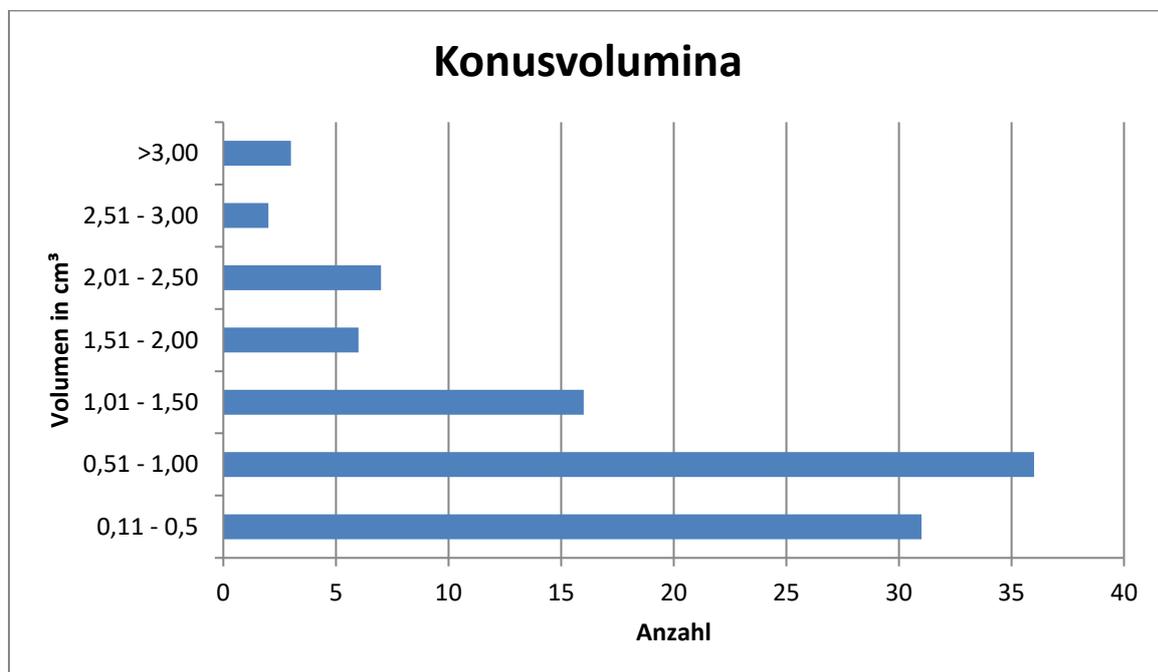


Abb. 5: Verteilung der Konusvolumina

4.7 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen nach Konisation umfassen behandlungsbedürftige Nachblutungen, Infektionen und länger als drei Tage anhaltende postoperative Schmerzen.

Lediglich bei einer (1%) der 101 Patientinnen trat eine revisionspflichtige Nachblutung auf, welche durch Elektrokoagulation in Vollnarkose beherrscht werden konnte. Zusätzlich mussten vier Patientinnen (4%) durch eine erneute vaginale Tamponade (ohne Narkose) versorgt werden, um Blutstillung zu erreichen.

Bei den restlichen 96 Patientinnen (95%) wurde keine Nachblutung beobachtet. Es traten bei keinem der 101 ausgewerteten Fälle postoperative Infektionen auf. Drei Patientinnen (3%) gaben postoperative Schmerzen an, die länger als drei Tage andauerten. Die Beschwerden waren jedoch in keinem der Fälle so ausgeprägt, dass die Einnahme stark wirksamer Analgetika erforderlich gewesen wäre, sondern waren durch nichtsteroidale Analgetika zu beherrschen. Sowohl die Konusvolumina als auch die Konustiefen bei diesen drei Patientinnen lagen unter den in dieser Studie errechneten Mittelwerten.

4.8 Zytologie nach erfolgter Konisation

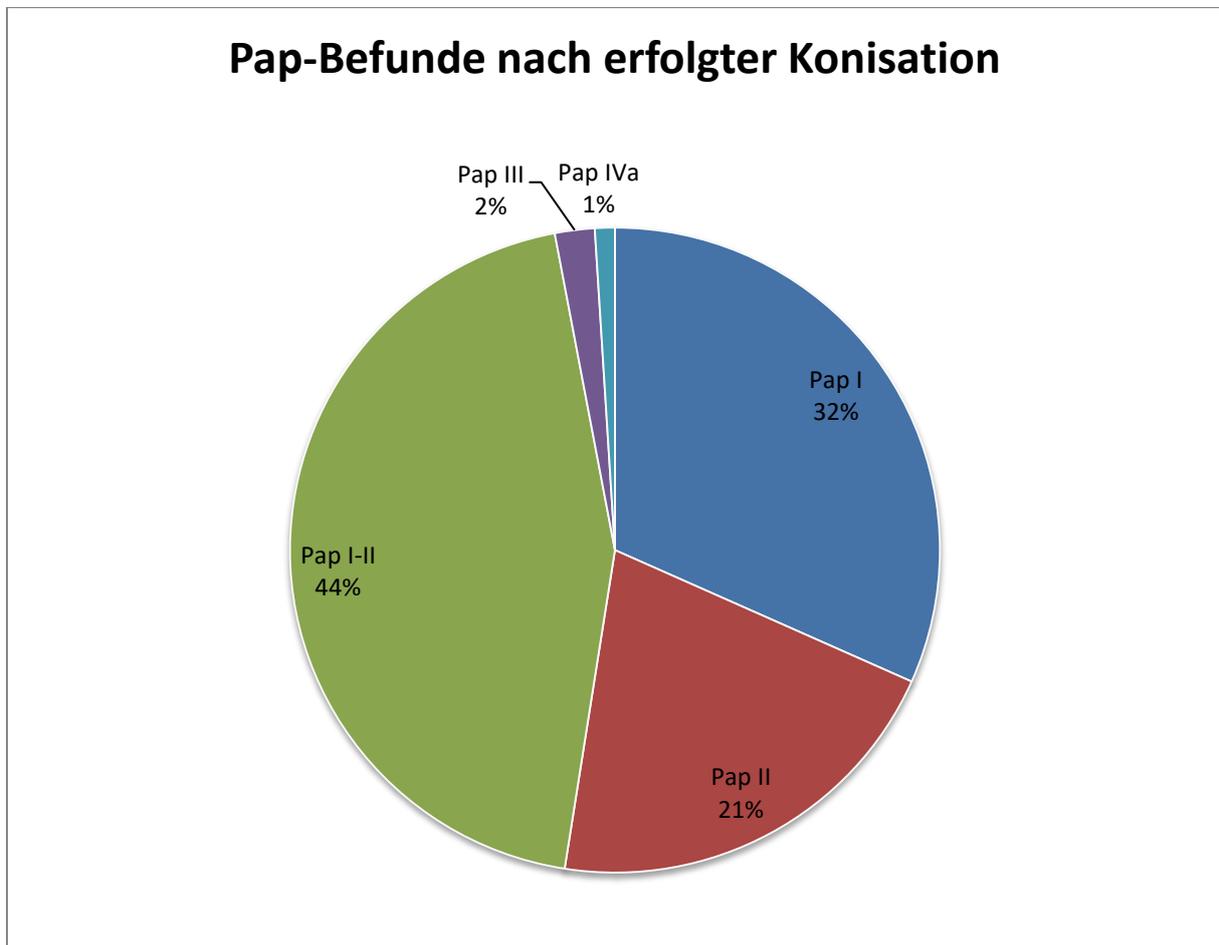


Abb. 6: Pap-Befunde nach erfolgter Konisation

97% der Patientinnen hatten Pap-Abstrichergebnisse der Gruppen I und II und konnten somit nach einem Jahr zur Krebsvorsorge einbestellt werden. Nur drei Patientinnen hatten erneut kontroll- oder behandlungsbedürftige Befunde. Eine Patientin mit Pap IIID wurde nach 6 Monaten zur Pap-Abstrichkontrolle einbestellt, eine Patientin mit Pap IIIG wurde zur Differentialkolposkopie in die Dysplasiesprechstunde überwiesen und bei der Patientin mit erneutem Pap IVa wurde eine Rekonisation durchgeführt.

4.9 Parität und Schwangerschaftsverlauf nach Konisation

Von den 101 ausgewerteten Patientinnen kam es bei 19 Frauen nach erfolgter Konisation zu insgesamt 30 Schwangerschaften. Davon wurden 27 ausgetragen, in drei Fällen kam es zu Frühaborten (alle bei einer Patientin). Es gab einen Fall von SGA (small for gestational age) mit einem Geburtsgewicht von 2320 g in der 39. SSW (Schwangerschaftswoche) und eine Gemini-Frühgeburt in der 34. SSW. 17 Patientinnen hatten teilweise mehrere komplikationslose Schwangerschaften und Entbindungen. 18 (67%) der 27 ausgetragenen Schwangerschaften mündeten in Spontangeburt, in 9 Fällen (33%) wurden Sectiones durchgeführt.

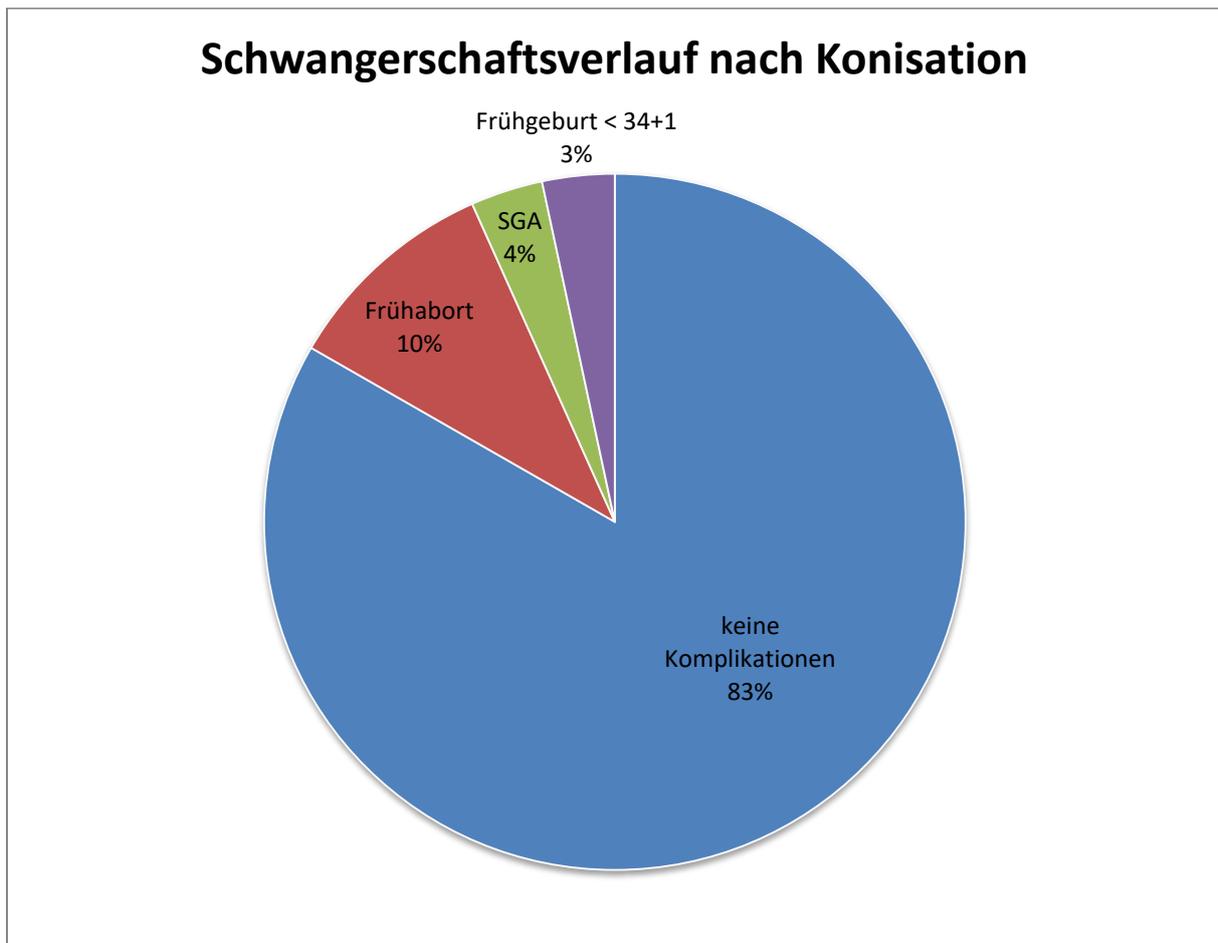


Abb. 7: Schwangerschaftsverlauf nach Konisation

5 Diskussion

Diese Studie hatte zum Ziel zu untersuchen, ob und inwiefern sich die Erfolgs- und Komplikationsraten der Messerkonisation, durchgeführt von einem erfahrenen Operateur, von den Daten in der Literatur unterscheiden.

5.1 Studien

Im Jahr 2014 wurde von Liu et al eine prospektive randomisierte klinische Studie durchgeführt, um den Einfluss zweier verschiedener Operationstechniken zur Behandlung zervikaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) auf Fertilität und Schwangerschaftsoutcome zu vergleichen. Das waren zum einen die Schlingenresektion, auch LEEP (loop electrosurgical excision procedure) genannt, und zum anderen die Messerkonisation oder CKC (cold-knife conization). Eingeschlossen wurden 269 Patientinnen mit CIN II-III und bestehendem Kinderwunsch. 244 auswertbare Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, 124 in die LEEP- und 120 in die CKC-Gruppe randomisiert. Sowohl die Fälle von frühem vorzeitigem Blasensprung (16 vs. 8%; $p=0.03$) und Frühgeburtlichkeit (11 vs. 5%; $p=0.04$) als auch ein Geburtsgewicht <2.500 g (10 vs. 6%; $p=0.04$) waren in der CKC-Gruppe häufiger als in der LEEP-Gruppe. Allerdings gab es keine Unterschiede hinsichtlich des durchschnittlichen Geburtsgewichts, der Sectiorate, der Rate an Geburtseinleitungen oder der Intensivpflichtigkeit der Neugeborenen. In keiner der beiden Gruppen gab es Todesfälle unter den Neugeborenen. Insgesamt birgt die Schlingenresektion ein geringeres Risiko für spätere Schwangerschaften als die Messerkonisation. Zusammenfassend ergab sich also aus dieser Studie die Empfehlung, bei Patientinnen mit höhergradiger CIN zugunsten der LEEP zu entscheiden²⁴.

Eine andere Studie aus dem Jahr 2013, die ebenfalls die beiden oben genannten Operationsmethoden hinsichtlich Schwangerschaftsoutcome verglich, teilte die Patientinnen mit CIN und Kinderwunsch in drei Gruppen ein: zwei Behandlungsgruppen (treatment groups), in welchen die Patientinnen entweder mit LEEP oder CKC behandelt wurden und eine Kontrollgruppe, in welcher lediglich eine kolposkopische Biopsie erfolgte. Die Rate an Frühgeburtlichkeit war in der CKC-Gruppe (14/36, 38,9%) höher als in der Kontrollgruppe (14/68, 20,5%) und korrelierte mit der Konustiefe. War der Konus tiefer als 15 mm erhöhte sich die Rate an Frühgeburtlichkeit signifikant. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen LEEP (10/48, 20,8%) und der Kontrollgruppe (14/68, 20,5%). Das durchschnittliche Gestationsalter war in der CKC-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe und unterschied sich in der LEEP-Gruppe nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Gleiches gilt für die Rate an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g. Auch aus dieser Studie lässt sich schließen, dass die Schlingenresektion der Messerkonisation bei Patientinnen mit Kinderwunsch überlegen ist²⁵.

Bei Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung ist die Hysterektomie die Therapie der Wahl des ACIS (Adenocarcinoma in situ) der Zervix. Bei Frauen mit Kinderwunsch ist die konservative (uteruserhaltende) Therapie allerdings eine akzeptable Alternative. Eine im Jahr 2011 durchgeführte retrospektive Analyse von Patientinnen mit ACIS der Zervix, die sich entweder einer LEEP oder einer Messerkonisation unterzogen, verglich das Outcome dieser beiden Operationsmethoden. Eingeschlossen wurden 112 Patientinnen im Alter von 30 Jahren oder jünger mit ACIS der Zervix von 1998 bis 2010. Besonderes Augenmerk wurde auf das Operationsergebnis (in sano versus non in sano) und die Rezidivrate des ACIS gelegt. In den meisten Studien ist die CKC der LEEP bezüglich Resektion im Gesunden überlegen^{26,27,28,29,30,31}.

Table 3

Literature on achieving negative margins with cold knife vs. loop conization.

Author, year	Mean age	Study design	Cold knife conization (N)	Positive margins (N)	Loop conization (N)	Positive margins (N)	OR	95% CI
Azodi, 1999 [10]	37	Retrospective cohort	25	8	8	7	14.9	1.6–142.2
Bull-Phelps, 2007 [17]	29 (median)	Retrospective cohort	63	13	26	11	2.8	1.1–7.6
Denehy, 1997 [7]	37	Retrospective cohort	24	16	13	4	4.5	1.1–19.2
Kennedy, 2002 [8]	37	Retrospective cohort	33	9	49	28	3.6	1.4–9.2
Wolf, 1996 [9]	36	Retrospective cohort	42	18	7	5	3.3	0.6–19.2

Tabelle 1: Literatur zu in sano-Resektionen mittels CKC verglichen mit LEEP³²

Der Unterschied zwischen dieser und anderen Studien ist, dass hier nur Patientinnen der Altersgruppe 30 Jahre oder jünger eingeschlossen wurden. Die Patientinnen wurden anhand der Größe ihrer Läsionen den beiden Operationsmethoden zugeteilt. Kleine Läsionen wurden mittels LEEP, große Läsionen mittels CKC behandelt. Bei 58 Patientinnen wurde eine Messerkonisation und bei 54 eine LEEP durchgeführt. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich R0-Situation oder Rezidivrate zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Dennoch ist die LEEP die Therapie der Wahl der squamösen intraepithelialen Neoplasien, da sie technisch einfacher, weniger schmerzhaft und seltener assoziiert mit Blutungen und zervikalen Stenosen ist³². Sie ist außerdem der CKC vorzuziehen, wenn es um geburtshilfliche Komplikationen geht, was in dieser Gruppe der unter 30-jährigen Frauen essentiell ist.

Zwei große Metaanalysen zeigten ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit nach CKC (14%) verglichen mit LEEP (11%)^{33,34}. Eine große Kohortenstudie zeigte, dass Frühgeburtlichkeit direkt mit der Konustiefe korreliert, mit einer 6%igen Erhöhung des Risikos für eine Frühgeburt mit jedem zusätzlichen Millimeter an Konustiefe^{35,36}. In einer Metaanalyse dreier Studien über LEEP und Laserkonisation fanden Kyrgiou et al ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, wenn die Konustiefe 10 mm überschritt (OR 2,61, 95% CI 1,28-5,34)

verglichen mit Konustiefen unter 10 mm³³. Zusammenfassend geht aus dieser Studie hervor, dass LEEP die Therapie der Wahl bei Patientinnen im Alter von 30 Jahren oder jünger mit ACIS und noch nicht abgeschlossener Familienplanung ist³².

Eine weitere Metaanalyse verglich LEEP mit CKC als Therapie bei CIN bei Patientinnen mit unzureichender kolposkopischer Untersuchung. LEEP war weniger zeitintensiv, mit weniger intraoperativen Blutungen assoziiert und führte zu kürzeren Klinikaufenthalten als CKC (WMD: 9.5 minutes, 95% CI=6.4–12.6; 42.4 cc, 95% CI=21.3–106; and 1.5 days, 95% CI=1.1–1.8, respectively). Die Konisate nach Messerkonisation waren kleiner als nach LEEP. Im Verlauf gab es nach LEEP weniger Zervixstenosen und die klinische Untersuchung nach LEEP war aussagekräftiger als nach CKC, dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Nach LEEP gab es mehr Rezidive als nach CKC. CKC hingegen war mit einer höheren Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit assoziiert als LEEP. Zusammenfassend wird in dieser Studie die LEEP als eine akzeptable Alternative zur CKC als Therapie der CIN bei Patientinnen mit nicht aussagekräftiger Kolposkopie³⁷ beschrieben.

Eine im Jahr 2013 veröffentlichte Studie untersuchte die Auswirkungen der exzisionalen Methoden zur Therapie der CIN auf das anschließende Risiko einer Frühgeburt. In diese retrospektive Studie wurden 47 Patientinnen eingeschlossen, welche lebensfähige Feten ausgetragen hatten. Es traten zehn Frühgeburten auf, davon neun in der 32. bis 37. Schwangerschaftswoche (SSW) und nur eine zwischen 28 und <32 SSW. In acht Fällen kam es spontan zur Frühgeburt, in zwei Fällen war sie iatrogen induziert. Die mittlere Konustiefe betrug bei den Frauen mit einer Frühgeburt 1,8 cm und bei den Frauen mit reif geborenen Kindern 1,4 cm, dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Das Risiko einer Frühgeburt steigt nach dieser Studie ab einem Cut-Off-Wert von 1,5 cm³⁸.

Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, welche Ergebnisse die Durchführung einer Konisation durch einen erfahrenen Operateur im Vergleich zu den Angaben in der Literatur ergibt. Die Zahlen unserer Auswertung wurden ausschließlich mit Angaben aus Studien an nichtschwangeren Frauen, die 18 Jahre oder älter waren und zuvor noch nie wegen CIN in Therapie gewesen waren, verglichen. Laut Angaben in der Literatur ist das Risiko für ein Wiederauftreten der CIN II-III nach CKC geringer als nach LEEP oder Kryotherapie (bei 1,4% der Patientinnen 12 Monate nach Durchführung der CKC, bei 5,3% der Patientinnen nach Kryotherapie oder LEEP). Verglichen mit LEEP treten nach CKC häufiger postoperative Blutungen auf (0,6% nach LEEP vs. 3,3% nach CKC)³⁹. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass bei LEEP primär mit Strom gearbeitet wird und somit eine wirksamere Blutstillung erreicht wird. Indirekte Vergleiche zwischen LEEP versus keine Therapie und CKC versus keine Therapie zeigen geringe bis sehr geringe Evidenz (low- to very-low-quality evidence) dafür, dass Infektionen, Verletzungen von Nachbarorganen und Frühgeburtlichkeit jedoch häufiger nach CKC als nach LEEP auftreten. Trotz eingehender Datensuche gibt es nur geringe und häufig keine Evidenz für das Outcome, insbesondere Schwangerschaftsverläufe und Komplikationen, nach Konisation. Es werden weitere Studien benötigt, welche das Outcome beurteilen³⁹.

5.2 Vergleich der erhobenen Daten mit den Angaben in der Literatur

Bei der Frage, welche Operationsmethode bei wiederholt auffälligem Pap-Abstrichergebnis oder bioptisch gesicherter CIN II-III (HSIL) angewendet werden sollte, empfiehlt die WHO die Schlingenkonisation. Eine Ausnahme stellen laut WHO Patientinnen mit ACIS dar, bei welchen statt der Schlingen- eine Messerkonisation erfolgen kann.

Die Studien, Reviews und Metaanalysen zu den Unterschieden zwischen Messer- und Schlingenkonisation kommen zu dem Schluss, dass insbesondere Komplikationen bei Schwangerschaften nach CKC häufiger auftreten als nach LEEP. In einer prospektiv randomisierten klinischen Studie an 244 Patientinnen aus dem Jahr 2013 trat bei 11% der Frauen nach CKC eine Frühgeburt auf, nach LEEP waren es 5%²⁴. Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2013 die 36 Patientinnen nach CKC, 48 Patientinnen nach LEEP und 68 Patientinnen nach kolposkopischer Biopsie einschloss, ergab 39% Frühgeburten in der CKC-, 21% in der LEEP- und ebenfalls 21% in der Kontrollgruppe²⁵.

Im Jahr 2015 wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse zum Vergleich der drei Operationsmethoden Kryotherapie, LEEP und CKC hinsichtlich postoperativer Komplikationen veröffentlicht. Nachblutungen traten in 0,6% der Fälle nach LEEP und in 3,3% der Fälle nach CKC auf. Postoperative Infektionen gab es in 0,27% nach LEEP und in 0,23% nach CKC. Ein Wiederauftreten der CIN II-III gab es in 5,3% der Fälle nach LEEP und nur in 1,4% der Fälle nach CKC. Zu Frühgeburten kam es in 1,9% der Fälle nach LEEP und in 3,4% der Fälle nach CKC³¹.

Bei den 101 in unserer Untersuchung von einem erfahrenen Gynäkologen operierten Patientinnen trat lediglich eine revisionspflichtige Nachblutung (1%) auf. Bei weiteren vier Patientinnen konnten leichte Nachblutungen durch eine erneute vaginale Tamponade gestillt werden. Es gab bei keiner der Patientinnen eine postoperative Infektion. In 3% der Fälle traten postoperativ erneut auffällige zytologische Befunde (Pap III bzw. IVa) auf. Unter den 30 ausgetragenen Schwangerschaften nach CKC gab es lediglich eine Frühgeburt (3%). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich bei dem hier beobachteten Fall einer

Frühgeburtlichkeit um eine Geminischwangerschaft handelte, die per se mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergeht.

In einer Studie aus dem Jahr 2011, in welcher Frauen mit ACIS und Kinderwunsch eine fertilitätserhaltende Operation entweder in Form von LEEP oder CKC erhielten, wurde die Rate an vollständigen operativen Sanierungen (ekto- und endozervikal in sano) verglichen. Mittels CKC waren 79% in sano und 21 % non in sano, mittels LEEP waren 73% in sano und 27% non in sano reseziert worden³⁰. In unserem Kollektiv zeigte sich in 82% der Patientinnen eine Resektion in sano und 18% non in sano.

Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen ableiten, dass die Messerkonisation in der Hand eines erfahrenen Operators für die Therapie von Patientinnen mit CIN II-III eine Operationsmethode darstellt, die mit vergleichbaren Raten an Früh- und Langzeitkomplikationen sowie Resektionsergebnissen einhergeht. Einschränkend muss bemerkt werden, dass es keine Kontrollgruppe im eigentlichen Sinne in dieser Untersuchung gab. Es wäre durchaus interessant gewesen, wie die Resultate einer LEEP, die von dem gleichen Operateur durchgeführt wurde, ausgefallen wären. Hingegen war die Fallzahl in dieser Analyse durchaus relevant und vergleichbar beziehungsweise höher als in den vorliegenden Studien.

Vor dem Hintergrund, dass die Messerkonisation in westlichen Ländern zunehmend verlassen wird, stellt das untersuchte Kollektiv ein wertvolles Datenset dar. Ein solches wird es in Zukunft kaum noch geben und so hoffen wir, mit den hieraus retrospektiv gewonnen Erkenntnissen, weitere Evidenz für zukünftige Leitlinien beizutragen. Gerade aufgrund des

Mangels an suffizienten prospektiven Studien zu diesem Thema, sowie fehlender eindeutig signifikanter Ergebnisse, erachten wir diese Analyse, als durchaus relevant für die weitere Praxis.

6 Ausblick

Seit Einführung der HPV-Impfung sind die HPV-Neuinfektionen und das Auftreten von zervikalen Dysplasien bereits deutlich zurückgegangen⁴⁰. Aufgrund der Humanspezifität des humanen Papillomvirus wäre langfristig durch ein prophylaktisches Impfprogramm theoretisch auch eine Eliminierung des Zervixkarzinoms möglich⁴¹. Seit 2007 empfiehlt die STIKO die HPV-Impfung der Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren. Im Jahr 2014 wurde das Impfalter auf 9-14 Jahre herabgesenkt⁴². Seit Juni 2018 wird die Impfung nun auch für Jungen im Alter von 9-14 Jahren empfohlen. Auch für Frauen und Männer über 17 Jahren kann eine HPV-Impfung noch von positivem Nutzen sein, wenn auch die Wirksamkeit bei nicht HPV-naiven Personen reduziert ist⁴³. In einer 2013 veröffentlichten retrospektiven Studie über den Nutzen einer postoperativen HPV-Impfung mit einem quadrivalenten Impfstoff nach LEEP (wegen CIN II-III) trat bei 7,2% der nicht geimpften Patientinnen und nur bei 2,5% der geimpften Patientinnen ein Rezidiv der CIN II-III auf. Hier sind weitere Studien (randomisiert, plazebokontrolliert) vonnöten, um den Nutzen einer postoperativen HPV-Impfung zur Vermeidung von Rezidiven zu beweisen und den dafür geeigneten Zeitpunkt nach Durchführung der LEEP zu definieren⁴⁴.

Die Durchimpfungsrate in Deutschland ist mit etwa 40% verglichen mit anderen Ländern wie beispielsweise Australien oder Großbritannien, wo bis zu 80% der weiblichen Teenager geimpft sind, gering⁶. Um dies zu verbessern, muss die Impfung von Mädchen und Jungen

aktiv von Ärzten (v.a. Frauen-, Kinder- und Hausärzten) angeboten werden. Eine weitere Möglichkeit, alle Kinder zu erreichen und damit die Impfquote zu steigern, wäre die Einführung von Schulimpfprogrammen, wie sie beispielsweise in angelsächsischen und nordeuropäischen Ländern Usus sind mit daraus resultierenden Impfquoten von teilweise über 70%⁴⁵.

7 Literaturverzeichnis

¹Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018), Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424. doi:10.3322/caac.21492

²Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut (Hrsg). Berlin 2016. Available from: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

³Krebs in Deutschland für 2015/2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut. S. 86-89.

⁴Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 38.

⁵Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.

⁶Lenzen-Schulte, Martina. Zervixkarzinom-Screening: Absehbar längere Intervalle. *Deutsches Ärzteblatt* 2019; 116 (3): A-84 / B-70 / C-70. Available from:

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=204520&s=Australien&s=HPV&s=Impfung>

⁷Australien: Deutlich weniger Genitalwarzen nach HPV-Impfung. Deutsches Ärzteblatt, 19. April 2013. Available from:

<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54122/Australien-Deutlich-weniger-Genitalwarzen-nach-HPV-Impfung>

⁸HPV: Australien kann Zervixkarzinom bis 2035 als häufige Krebserkrankung „eliminieren“. Deutsches Ärzteblatt , 4. Oktober 2018. Available from:

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=1&nid=98260&s=Australien&s=HPV&s=Impfung>

⁹Thomas C, Alexandrakis E. Histopathologie. Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 2006. XIV, 410 S. : 244 p.

¹⁰Klug, S., Blettner, M. Zervixkarzinom, HPV- Infektion und Screening. Deutsches Ärzteblatt. 17. Januar 2003, S. A132-A137.

¹¹Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Berlin : s.n., 2014. S. 21, Kurzversion.

¹²Bundesministerium für Gesundheit: Ziel 2a - Weiterentwicklung der Gebärmutterhals-Krebsfrüherkennung 18.05.2016 [cited 2016 20.08.2016]. Available from:

<http://www.bmg.bund.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bishererreicht/ziel-2a-weiterentwicklung-der-gebaermutterhals-krebsfrueherkennung.html>.

¹³Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Starker, A und Saß, A.-C. Berlin : Springer Verlag , Bundesgesundheitsblatt 2013, Bd. 56, S. 858-867.

¹⁴Bujan Rivera, J. & Klug, S.J. Bundesgesundheitsbl (2018) 61: 1528. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00103-018-2835-7>

¹⁵Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 77.

¹⁶Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 82.

¹⁷Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 83.

¹⁸Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 97-100

¹⁹Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013;121:829-46.

²⁰Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:489-98.

²¹Obstet. Gynaecology New York Vol. 33 (1969) S. 470-475.

²²World Health Organization, WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization. 2014, World Health Organization, : Geneva.

²³Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.0, 2017, S. 133.

²⁴Liu Y, Qiu H, Tang Y, Chen J, Lv J: Pregnancy Outcome after the Treatment of Loop Electrosurgical Excision Procedure or Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:240-244. doi: 10.1159/000360538

²⁵Guo HJ, Guo RX, Liu YL: Effects of Loop Electrosurgical Procedure or Cold Knife Conization on Pregnancy Outcomes. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(1):79-82.

²⁶Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* Jul 1997;90:1–6.

²⁷Kennedy AW, Biscotti CV. Further study of the management of cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* Sep 2002;86:361–4.

²⁸Wolf JK, Levenback C, Malpica A, Morris M, Burke T, Mitchell MF. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. *Obstet Gynecol* Jul 1996;88:82–6.

²⁹Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* Jun 1999;73:348–53.

³⁰Bull-Phelps SL, Garner EI, Walsh CS, Gehrig PA, Miller DS, Schorge JO. Fertilitysparing surgery in 101 women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* Nov 2007;107:316–9.

³¹Young JL, Jazaeri AA, Lachance JA, Stoler MH, Irvin WP, Rice LW, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol* Aug 2007;197:195.e1-7 [discussion 195.e7-8].

³²Nehalennia van Hanegem, Lisa M. Barroilhet, Marisa R. Nucci, Marilyn Bernstein, Sarah Feldman: Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecologic Oncology*, Volume 124, Issue 1, 2012, Pages 72-77

³³M. Kyrgiou, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, M. Arbyn, W. Prendiville, E.Paraskevaidis: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 367 (Feb 11 2006), pp. 489-498

³⁴M. Arbyn, M. Kyrgiou, C. Simoens, A.O. Raifu, G. Koliopoulos, P. Martin-Hirsch, et al.

Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*, 337 (Sep 18 2008), p. a1284

³⁵B. Noehr, A. Jensen, K. Frederiksen, A. Tabor, S.K. Kjaer: Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol*, 201 (1) (Jul 2009), pp. 33.e1-33.e6

³⁶B. Noehr, A. Jensen, K. Frederiksen, A. Tabor, S.K. Kjaer: Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 114 (6) (Dec 2009), pp. 1232-1238

³⁷S. El-Nashar, M. Hopkins, W. Cliby, A. Famuyide: Can LEEP replace cold knife conization for the management of cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examination? A systematic review and a meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, Volume 120, Supplement 1, 2011, Page S105

³⁸Berretta, Roberto , Gizzo, Salvatore , Dall'Asta, Andrea , Mazzone, Eleonora , Monica, Michela , Franchi, Laura , Peri, Francesca , Patrelli, Tito Silvio ,Bacchi Modena, Alberto: Risk of Preterm Delivery Associated with Prior Treatment of Cervical Precancerous Lesion according to the Depth of the Cone. *Disease Markers*, 2013, Vol.35, Pages721-726

³⁹Nancy Santesso, Reem A. Mustafa, Wojtek Wiercioch, Rohan Kehar, Shreyas Gandhi, Yaolong Chen, Adrienne Cheung, Jessica Hopkins, Rasha Khatib, Bin Ma, Ahmad A.

Mustafa, Nancy Lloyd, Darong Wu, Nathalie Broutet, Holger J. Schünemann: Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 132, Issue 3, 2016, Pages 266-271

⁴⁰Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-8.

⁴¹Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(1):28.

⁴²Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2014;35:341 – 350

⁴³Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epid Bull* 2018;34:335 – 382

⁴⁴Woo Dae Kang, Ho Sun Choi, Seok Mo Kim: Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2–3)?, *Gynecologic Oncology*, Volume 130, Issue 2, 2013, Pages 264-268.

⁴⁵Humane R-RJEB. *Epidemiologisches Bulletin*. 2018;5(27).

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

HPV	Humane Papillomviren
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
Pap-Test	Papanicolaou-Test
FDA	Food and Drug Administration
HR-HPV	High risk human papillomavirus
WHO	World Health Organization
ACIS	Adenocarcinoma in situ
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
SGA	Small for gestational age
CKC	Cold knife conization
SSW	Schwangerschaftswoche
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion
STIKO	Ständige Impfkommission

8.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen nach Altersgruppen

Abbildung 2: Zytologie- bzw. Histologiebefunde vor Konisation

Abbildung 3: Histologische Ergebnisse

Abbildung 4: Operationsergebnisse

Abbildung 5: Verteilung der Konusvolumina

Abbildung 6: Pap-Befunde nach erfolgter Konisation

Abbildung 7: Schwangerschaftsverlauf nach Konisation

Tabelle 1: Literature on achieving negative margins with cold knife vs. loop conization

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Natalie Alice Battistel, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Messerkonisation: Erfolgsrate und Komplikationen

Retrospektive Untersuchung von Patientinnen einer einzelnen Institution in den

Jahren 2005–2014 im Vergleich zu Angaben in der Literatur“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Unterhaching, 22.06.2021

Natalie Battistel

10 Übereinstimmungserklärung

Hiermit erkläre ich, Natalie Alice Battistel, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

„Messerkonisation: Erfolgsrate und Komplikationen

Retrospektive Untersuchung von Patientinnen einer einzelnen Institution in den

Jahren 2005 – 2014 im Vergleich zu Angaben in der Literatur“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Unterhaching, 22.06.2021

Natalie Battistel

11 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Sven Mahner herzlich dafür bedanken, dass ich an seiner Klinik promovieren durfte.

Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Kolben, der es mir ermöglicht und mich dazu ermutigt hat, diese Dissertation in Angriff zu nehmen. Ohne seine stete freundliche und doch bestimmte Erinnerung dranzubleiben, wäre diese Arbeit wohl nie fertig geworden.

Herrn PD Dr. Thomas Kolben danke ich dafür mir ein sehr hilfreicher Doktorvater gewesen zu sein. Er hat mich stets tatkräftig unterstützt und es nie an Verständnis und Ermunterung mangeln lassen.

Meinen Eltern Renata und Richard Battistel, Gaby Klemer und meinen Schwiegereltern Margit und Gerd Fischer danke ich für die Arbeitszeit, die sie mir durch ihre tatkräftige und liebevolle Unterstützung bei der Kinderbetreuung verschafft haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Mann Daniel Battistel für seinen unerschütterlichen Glauben an meine Fähigkeiten und sein Gespür für die erforderliche Art der Unterstützung danken.