

Aus der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie
des Zentrums für Operative Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Fritz Jänicke

Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse
von Patientinnen mit Zervixkarzinom am Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf 1995-2005

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von

Lena Fuchs
aus Eckernförde, Deutschland

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 04.06.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen

Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. J. Schwarz

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. E. Yekebas

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. K. Wegscheider

Inhaltsverzeichnis

1	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	5
2	EINLEITUNG	6
2.1	Epidemiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms	6
2.2	Prävention und Diagnostik des Zervixkarzinoms	8
2.3	Histologie und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms	10
2.4	Therapie des Zervixkarzinoms	12
2.5	Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms	19
3	MATERIAL UND METHODEN	26
3.1	Informationsquellen und Datenbasis	26
3.2	Dokumentation und Datenverarbeitung	27
3.2.1	Statistische Analyse	27
4	ERGEBNISSE	28
4.1	Patientenkollektiv	28
4.1.1	Alter bei Erstdiagnose	28
4.1.2	Anamnese der Patientinnen	29
4.1.3	Tumorstadium	29
4.1.4	Nodalstatus	30
4.1.5	Metastasenstatus	33
4.1.6	TNM Klassifikation	33
4.1.7	Histologisches Grading	34
4.1.8	Histologischer Tumortyp	34
4.1.9	Parametrienstatus	35
4.1.10	Resektionsstatus	36
4.1.11	Lymphangiosis carcinomatosa	36
4.1.12	Prätherapeutischer Tumormarker SCC-Ag	37
4.1.13	Neoadjuvante Therapie	37
4.1.14	Operationsmethoden	38
4.1.15	Postoperative Therapie	40
4.2	Überlebenszeit und rezidivfreies Überleben	43
4.3	Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren	45
4.3.1	Prognosefaktor Alter	45
4.3.2	Prognosefaktor Tumorstadium	46
4.3.3	Prognosefaktor Nodalstatus	47
4.3.4	Prognosefaktor Metastasenstatus	50
4.3.5	Prognosefaktor histologisches Grading	51
4.3.6	Prognosefaktor histologischer Tumortyp	52
4.3.7	Prognosefaktor Parametrienstatus	54
4.3.8	Prognosefaktor Resektionsstatus	55
4.3.9	Prognosefaktor Lymphangiainvasion	58
4.3.10	Prognosefaktor prätherapeutische Tumormarker SCC-Ag	59
4.4	Multivariate Analyse der Prognosefaktoren	62
4.4.1	Cox Regression für das Gesamtüberleben	63
4.4.2	Cox Regression für das rezidivfreie Überleben	64

4.5	Prätherapeutisches Staging (CT, MRT und klinisch)	65
4.5.1	Stadieneinteilung	65
4.5.2	Nodalstatus	70
5	DISKUSSION	72
6	ZUSAMMENFASSUNG	92
7	LITERATURVERZEICHNIS	93
8	ANHANG	98
8.1	Tabellenverzeichnis.....	98
8.2	TNM und FIGO Klassifikation.....	100
8.3	Abkürzungsverzeichnis.....	101
9	DANKSAGUNG	103
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	104

1 Zielsetzung und Fragestellung

Zielsetzung dieser Doktorarbeit war eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Zervixkarzinom, die am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in den Jahren 1995 bis 2005 radikal operativ therapiert wurden. Außerdem sollten Sensitivität und Spezifität des präoperativen Stagings mittels klinischer Untersuchung und Bildgebung vergleichend untersucht werden.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

1. Analyse potenzieller Prognosefaktoren
 - a) Wie ist die Verteilung und Ausprägung bestimmter Variablen im untersuchten Patientenkollektiv?
 - b) Welchen Einfluss haben diese Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und das rezidivfreie Überleben der Patientinnen?

Untersucht wurden die Faktoren Alter, TNM Stadium, Grading, Parametriestatus, histologischer Typ, Lymphangiosis carcinomatosa, operativer Resektionsstatus und prätherapeutischer Tumormarker SCC.

2. Analyse prätherapeutischer Stagingverfahren
 - a) Wie gut ist die Prädiktion des prätherapeutische Staging mittels klinischer Untersuchung und Bildgebung in Bezug auf den postoperativen histopathologischen Befund?

Untersucht wurden Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie und Computertomographie) und der klinischen FIGO-Einstufung bei der Stadieneinteilung des Primärtumors und Beurteilung des Nodalstatus.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist bis heute nach dem Mammakarzinom in Bezug auf Inzidenz und Mortalität das zweithäufigste Karzinom der Frau [1]. Jährlich erkranken ca. 500 000 Frauen weltweit (WHO 2006) [2]. Die Inzidenz unterliegt dabei starken interkulturellen und geographischen Schwankungen. In Deutschland lag sie 2003 bei 12 bis 14 Fällen pro 100 000 Frauen und damit an achter Stelle aller weiblichen Karzinomerkrankungen [3]. Die Erkrankung trifft vor allem jüngere Frauen, so waren 2003 in Deutschland 20% aller Malignome bei Frauen zwischen 25-35 Jahren Zervixkarzinome, während der Anteil bei älteren Frauen (>65 Jahren) nur noch 3% betrug [4]. Nach Angaben des Hamburger Krebsregisters lag die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Hamburg im Jahr 2003 bei 11,7 Frauen pro 100 000 Einwohnerinnen [5].

Bei der Entstehung des Zervixkarzinoms spielen vermutlich mehrere, hauptsächlich exogene Faktoren eine Rolle. Epidemiologische Studien konnten nachweisen, dass eine zervikale Infektion mit Humanen Papilloma-Viren (HPV) den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. So konnte in 99,8% der entnommenen Biopsien bei Zervixkarzinomen die DNA von humanpathogenen Papilloma-Viren nachgewiesen werden [6]. Humane Papilloma-Viren stellen eine Gruppe von mehr als 80 eng miteinander verwandten DNA Viren dar, von denen etwa einem Dutzend eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Zervixkarzinoms und anderen Krebsarten zugeschrieben wird. Humane Papilloma-Viren sind in der Bevölkerung weit verbreitet; die Übertragung der Viren erfolgt zumeist über sexuellen Kontakt (Lebenszeitprävalenz bei Frauen in Europa etwa 70%). Zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr erreicht die Prävalenz der HPV Infektion mit 30% einen Häufigkeitsgipfel und sinkt mit zunehmendem Alter wieder ab (im 30.-50. Lebensjahr 5-8%) [7]. Epidemiologische Studien beim Zervixkarzinom erlauben eine Einteilung der Viren in Hochrisiko- (high risk-) und Niedrigrisiko- (low risk-) HPV-Typen. Hochrisiko-HPV-Typen können Zeldysplasien der Zervix verursachen (sog. Cervikale intraepitheliale Neoplasien des Plattenepithels-CIN oder drüsige Veränderungen im Sinne

eines Adenokarzinoma in situ-AIS), die schließlich in einem invasiven Karzinom münden können, während Niedrigrisiko-HPV-Typen vornehmlich benigne Tumore des äußeren Genitalbereiches verursachen. Hinweise auf einen Zusammenhang mit einer Karzinogenese bestehen für Niedrigrisiko-HPV-Typen nach heutiger Ansicht nicht. Bei etwa 90-95% aller Zervixkarzinome weltweit können die Subtypen 16 (50%), HPV 18 (12%), HPV 45 (8%) und/oder HPV 31 (5%) nachgewiesen werden. Diese werden daher auch als direkt karzinogen eingestuft werden [6, 8]. Zu den Hochrisiko-Stämmen zählen u.a. auch Subtyp 31 (5%), 33, 35, 39, 45 (8%), 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82. Die Häufigkeitsverteilung der Subtypen variiert je nach Land und Region.

Die Mechanismen der Zellveränderung durch HPV 16/18 Infektion sind heute zu großen Teilen bekannt. HPV 16 und 18 können durch virale Onkoproteine (E6 und 7) das Tumorsuppressorgen p53 der Wirtszelle degradieren und inaktivieren. Das humane Tumorsuppressorgen p53 spielt eine entscheidende Rolle bei der Apoptose, Zellzykluskontrolle und bei der zellulären Antwort auf DNA Schädigung und verhindert dadurch die unkontrollierte Vermehrung der Zellen. Eine Störung des Schutzmechanismus führt zu erhöhter genetischer Instabilität der Zelle in dessen Folge DNA-Mutationen akkumulieren können. Die HPV Infektion führt allerdings nicht zwangsläufig zur Induktion einer Karzinogenese. Die maligne Entartung, die sich über Jahre aus Precursor Läsionen entwickelt, ist mit nur 3-8% das seltene Ereignis einer sehr häufigen Infektion. Normalerweise bewirkt das gesunde Immunsystem eine spontane Ausheilung der Virusinfektion innerhalb einiger Monate. Die Entwicklung von der Infektion zur intraepithelialen Läsionen und schließlich zum Karzinom bedarf daher bestimmter additiver Faktoren, die die Aktivierung der viralen Onkogene fördern. Als Tumorpromotoren gelten u. a. chronische Genitalinfektionen (z. B. Chlamydia trachomatis, HIV) und Nikotinabusus, der seit einigen Jahren auch als unabhängiger Risikofaktor gilt. Ob primär durch die Inhaltsstoffe oder sekundär durch eine nikotininduzierte Immunsuppression die Karzinogenese gefördert wird, ist hierbei noch umstritten [9]. Der Immunstatus gilt insgesamt als zentraler Faktor bei der Entwicklung des Zervixkarzinoms. So korreliert die Prävalenz von zervikalen intraepithelialen Neoplasien mit dem CD4-Zell-Status und Patientinnen mit einer HIV Infektion weisen ein signifikant

höheres Risiko für prämaligne und maligne Veränderungen der Zervix auf [10]. Das invasive Zervixkarzinom zählt deshalb seit 1993 zu den AIDS definierenden Malignomen. Auch Mangelernährung und medikamentöse Immunsuppression schwächen das körpereigene Immunsystem und fördern dadurch die Entartung von Zellen [9].

In einigen Studien wurde der Zusammenhang zwischen oraler Hormoneinnahme (Diethylstilbestrol DES, synthetischen Estrogene) und Entwicklung von Zervixkarzinomen genauer untersucht. Mit zunehmender Dauer der Einnahme stieg das Risiko (<5J.= RR 0,77 / >10J.= RR 4,48) [9]. Andere Studienergebnisse zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko bei Kontrazeptiva-einnahme über fünf Jahren, jedoch handelte es sich hierbei um Metaanalysen und nicht alle Studien konnten diese Ergebnisse bekräftigen [9]. Berücksichtigt werden muss bei der Beurteilung der Ergebnisse auch der vermehrte ungeschützten Geschlechtsverkehr bei Einnahme oraler Kontrazeptiva. Junges Alter der Frau beim ersten Geschlechtsverkehr, mangelnde Sexualhygiene bei der Frau und dem Partner, hohe Parität und niedriger sozio-ökonomischer Status sind außerdem als Risikofaktoren anerkannt. Bei diesen Faktoren beruht das erhöhte Risiko aber vermutlich auf einer erhöhten Prävalenz von HPV Infektionen und fehlenden Therapie der Precursorläsionen des Zervixkarzinoms. In einer internationalen Studie mit 1913 Paaren wurde die Bedeutung der männlichen Beschneidung auf die Zervixkarzinomhäufigkeit der Frauen untersucht (Castellsagué et al. 2002). Die Ergebnisse zeigten, dass zirkumzisierte Männer eine seltener mit HPV infiziert waren als nicht beschnittene Männer und die Prävalenz von Zervixkarzinomen bei ihren Partnerinnen deutlich gesenkt war [11].

2.2 Prävention und Diagnostik des Zervixkarzinoms

Die primäre Prävention des Zervixkarzinoms besteht in der Verhinderung einer genitalen Infektion mit HPV. Dieses kann z.B. durch sexuelle Abstinenz oder eine Vakzinierung erfolgen. Da humane Papilloma-Viren auch über Hautkontakt übertragen werden können, wirkt die Benutzung von Kondomen nur eingeschränkt präventiv. Winer et al. (2006) untersuchte die präventive Wirksamkeit von Kondomen bezüglich einer genitalen HPV Neuinfektionen.

Teilnahmebedingung der Studie waren Frauen die bisher keinen (oder frühestens 3 Monate vor Beginn der Studie) Geschlechtsverkehr hatten. Untersucht wurde die Inzidenz von genitalen HPV Infektionen innerhalb von 12 Monaten. Diese betrug 38/100 Personenjahre, wenn bei jedem Verkehr ein Kondom verwendet wurde versus 89/100 Personenjahre, wenn in weniger als 5% der Fälle ein Kondom verwendet wurde [12].

In den letzten Jahren sind Impfstoffe gegen Infektionen mit HPV und somit gegen virusinduzierte Präkanzerosen entwickelt worden. Mittlerweile sind bereits zwei Impfstoffe auf dem Markt zugelassen: Gardasil® gegen HPV Typ 6, 11, 16 und 18 und Cervarix® gegen HPV Typ 16 und 18. Beide Impfstoffe sind in großen placebokontrollierten Impfstudien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit getestet worden, an denen sich die Frauenklinik der Universität Hamburg-Eppendorf mit über 200 Probandinnen beteiligt hat. Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) wurde bereits im September 2006 als erster Impfstoff gegen HPV in den Ländern der Europäischen Union für Jugendlichen im Alter von 9-15 Jahren sowie Frauen zwischen 16-26 Jahren zugelassen [13]. Die Wirksamkeit der Impfstoffe bei jungen Frauen ist nachweislich am höchsten, wenn sie noch mit keinem der Impfstoffvirustypen Kontakt hatten [14]. Um die Mädchen vor potenziellen Infektionen zu schützen, empfiehlt die STIKO (Ständige Impfkommission am Robert Koch Institut, März 2007) eine Impfung vor dem ersten Geschlechtsverkehr im Alter von 12 bis 17 Jahren [13, 15]. Auch die Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und die Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sprechen sich für eine flächendeckende Impfung aller Mädchen aus (März 2007) [16]. Um Aussagen über Impfschutzdauer und Langzeiteffekte machen zu können, müssen die Ergebnisse derzeit laufender Langzeitstudien abgewartet werden [14].

Eine sekundäre Prävention nach erfolgter HPV Infektion kann durch regelmäßige Krebsfrüherkennungsuntersuchungen und somit rechtzeitiger Diagnosestellung und Therapie der Vorstufen (CIN/AIS) erreicht werden [3]. Durch Einführung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung in Deutschland entstand 1971 ein Screening Verfahren, welches eine Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen zum Ziel hat. Die freiwillige Vorsorgeuntersuchung besteht aus einer Spiegeleinstellung, der gezielten

zytologischen Abstrichentnahme und dessen mikroskopischer Morphologiebeurteilung nach Papanicolaou. Die Diagnosestellung in der Zytologie erfolgt nach der Münchener Nomenklatur II von 1997 [17]. Die Klassifikation nach Papanicolaou gibt keine Auskunft über das Vorkommen spezifischer HPV-Typen. Ein HPV Nachweis durch DNA-Hybridisierung oder Polymerasekettenreaktion (PCR), der eine Subtypenanalyse ermöglicht, hat derzeit noch keinen festen Stellenwert im Screening. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose Zervixkarzinom erfolgt dann ggf. durch invasive Maßnahmen wie gezielte Probeentnahme, Zervixabrasio oder/und Konisation. Aufgrund der Vorsorgeuntersuchung ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland seit Anfang der 70er Jahre rückläufig und konnte von 35:100 000 (1971) auf 12:100 000 (2003) gesenkt werden [3]. Wie in anderen Ländern auch scheinen in Deutschland allerdings Inzidenz und Mortalität seit einigen Jahren zu stagnieren. Der wichtigste Grund hierfür ist vermutlich die relativ geringe Beteiligungsrate der Bevölkerung am Vorsorgeprogramm [17]. Trotz seiner Effektivität lag die 1-Jahres-Beteiligungsrate am Screeningprogramm im Oktober 2004 laut der Analyse des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung insgesamt bei nur 52,6% mit deutlicher abnehmender Teilnahme in höherem Alter [3]. Studien zeigen, dass die Mehrzahl der Frauen bei denen ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert wird, in den letzten 3 Jahren vor Diagnose nicht am Vorsorgeprogramm teilgenommen haben [18]. Es wird deshalb die Einführung eines HPV-Selbsttest diskutiert, der die Teilnehmerrate am Screeningprogramm bei gleich bleibender Qualität erhöhen könnte [18]. Unklarheit herrscht auch über das empfohlene Intervall zwischen den Routineabstrichen bei HPV negativen Frauen, welches zurzeit in Europa zwischen einem Jahr (Deutschland) und 5 Jahren (Finnland) schwankt [7].

2.3 Histologie und Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Etwa 80-85% der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, der Anteil der Adenokarzinome wird mit 15-20% angegeben. Adenosquamöse Karzinome machen etwa 2-3% der Zervixkarzinome aus [1, 19]. Zu den seltenen histologischen Typen gehören endometroide, klarzellige, mesonephrische und seröse Zervixkarzinome. Die prätherapeutische Stadieneinteilung eines histo-

logisch gesicherten Zervixkarzinoms erfolgt klinisch-diagnostisch nach Übereinkunft der International Federation of Gynecology and Obstetrics (Tab. 2-1).

Tabelle 2-1: Definitionen Primärtumor nach FIGO (1994)

FIGO 0	Carcinoma in situ
FIGO 1	Das Karzinom ist strikt auf die Zervix beschränkt. (ohne Berücksichtigung der Ausbreitung auf das Corpus uteri)
FIGO 1A1	Mikroinvasiv: Invasionstiefe <3mm und Oberflächenausdehnung <7 mm
FIGO 1A2	Invasionstiefe >3 mm - <5 mm; Oberflächenausdehnung >7 mm
FIGO 1B1	Klinisch erkennbare Läsionen, <4cm
FIGO 1B2	Klinisch erkennbare Läsionen, >4cm
FIGO 2	Karzinom überschreitet die Zervix, erreicht die Beckenwand aber nicht.
FIGO 2A	Parametrien frei, Infiltration des oberen 2/3 der Vagina.
FIGO 2B	Parametrien infiltriert, aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.
FIGO 3	Karzinom erreicht die Beckenwand und/oder das untere Vaginaldrittel. Alle Fälle mit tumorbedingter Hydronephrose oder stumme Niere.
FIGO 3A	Beckenwand wird nicht erreicht.
FIGO 3B	Erreichen der Beckenwand.
FIGO 4	Karzinom überschreitet das kleine Becken oder infiltriert klinisch die Mukosa von Blase oder Rektum.
FIGO 4A	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens.
FIGO 4B	Ausbreitung auf entfernte Organe im Körper.

Die FIGO-Einteilung beruht auf einer gynäkologischen Tastuntersuchung in Allgemeinnarkose. Zusätzlich wird zum akkuraten Staging eine Röntgenthoraxaufnahme, eine Zysto- und Proktoskopie und ggf. ein i.v. Pyelogramm sowie eine Doppelkontrastmitteldarstellung vom Magen-Darm-Trakt empfohlen [17]. Zur verbesserten Beurteilung des FIGO-Stadiums und zur Erhebung weiterer Prognoseparameter wie dem Tumolvolumen oder dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen, wird von einigen Autoren der Einsatz von bildgebenden Verfahren wie MRT und CT empfohlen [20, 21].

Die Positronenemissionstomographie (PET) nimmt eine zunehmende Rolle beim der Beurteilung des Nodalstatus ein. Eine exakte anatomische Zuordnung der PET Ergebnisse und somit eine Senkung der falschpositiven Befunde (z.B. durch Leiomyome, Endometriose oder entzündlich reaktivierte Lymphknoten) soll durch die Einführung neuerer PET/CT bzw. PET/MRT-Hybrid-Scanner erreicht werden. Um die Vorteile und somit die standardisierte Anwendung beim Zervixkarzinom zu ermöglichen müssen jedoch noch Studien folgen [22].

Tumormarker wie SCC für das Plattenepithel- und CEA bzw. CA 125 für das Adenokarzinom stehen für die prätherapeutische Bewertung, aber viel wichtiger noch für die Verlaufskontrolle und Nachsorge, zur Verfügung.

Ist aufgrund der klinischen Einteilung eine Operation indiziert erfolgt nach der histopathologischen Untersuchung eine Tumorklassifikation nach Tumor-Nodus-Metastase (TNM) Klassifikation (Anhang 8.3).

2.4 Therapie des Zervixkarzinoms

Nach Diagnosestellung eines invasiven Zervixkarzinoms entscheidet meistens ein interdisziplinäres Team von gynäkologischen Onkologen und Strahlentherapeuten über die verschiedenen Therapieoptionen. Diese sollten individuell sein und gemeinsam mit der Patientin besprochen werden. Entscheidend ist das klinische FIGO-Stadium, jedoch müssen auch die Risikofaktoren, der Allgemeinzustand sowie die Lebenssituation und Wünsche der Patientin berücksichtigt werden. Die Primärtherapie des Zervixkarzinoms kann generell in operative und konservative (Radio- (Chemo-)) Therapie eingeteilt werden. In den Frühstadien und besonders bei jungen Patientinnen wird in Deutschland ein operatives Vorgehen favorisiert. Die angewandten Operationstechniken sind je nach Stadium modifizierbar [3]. Es profitieren aber nicht alle Patientinnen von einer primär operativen Therapie. Bei Patientinnen mit ausgedehnten, jedoch noch operablen Karzinomen, ist eine chirurgische Behandlung nur bei Nodalnegativität und Ausschluss von Fernmetastasen indiziert. Sind diese Bedingungen erfüllt, kann bei dieser Patientinnengruppe mit der Operation ggf. eine Radiatio vermieden werden.

Die Diagnostik und Behandlung des Zervixkarzinomes hat sich seit den Anfängen ständig weiterentwickelt. Die Anfänge der operativen Radikaltherapie des Zervixkarzinoms wurden von Ernst Wertheim (1864-1920) und Friedrich Schauta (1849-1919) begründet. Ernst Wertheim führte 1898 in Wien die erste abdominale radikale Hysterektomie (Wertheim-Operation) bei einer Patientin mit Zervixkarzinom durch. Unter den ersten 300 operierten Patientinnen (1898-1909) war die Mortalität mit insgesamt 19% sehr hoch. Nach Einführung der Radiotherapie verlor die radikale Hysterektomie zunächst ihre vorrangige Stellung in der Therapie des Zervixkarzinoms [23]. Der Amerikaner Joe Vincent Meigs modifizierte die Operationstechnik 1939, die noch heute angewandte Wertheim-Meigs Operation entstand. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen der Radiotherapie (vaginale Atrophie, Stenosen,

Darmirritationen, Adhäsionen) wurde die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs mit pelviner Lymphonodektomie von der Mehrheit der Kliniken weltweit für die Therapie früher Stadien des Zervixkarzinoms übernommen [23]. Die erste radikale Hysterektomie mit vaginalem Zugangsweg wurde 1880 von Pawlik in Prag durchgeführt. Friedrich Schauta standardisierte diese Operationsmethode 1908, kurz nach Ernst Wertheims Premiere. Eine spätere Weiterentwicklung fand unter Stoeckel und Amreich statt [24].

Als Orientierungshilfe für eine zeit- und stadiengerechte Therapie von Zervixkarzinomen veröffentlichen medizinische Fachgesellschaften regelmäßig wissenschaftlich begründete Leitlinien.

Stadienadaptierte Therapie

Laut den AWMF und EBM Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Med. Fachgesellschaften e.V und Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (2008)

FIGO-Stadium IA 1 (Invasionstiefe < 3 mm und Oberflächenausdehnung < 7 mm)

Besteht ein ausgeprägter Kinderwunsch und gute Nachsorge, kann, soweit Klinik und Histologie des Karzinoms keine Kontraindikationen (dissoziiertes netzförmiges Wachstum, Lymphangiosis, Hämangiosis, schlechte Differenzierung oder schmaler Absetzungsrand) ergeben, eine Konisation in sano mit Zervixcurettage in diesem Stadium als alleinige Therapie genügen [17]. Ist die Familienplanung abgeschlossen oder besteht ein starker Sicherheitswunsch vonseiten der Patientin, sollte eine einfach vaginale oder abdominale Hysterektomie erfolgen [17]. Wird histologisch eine Lymphangiosis carcinomatosa diagnostiziert sollte eine pelvine Lymphonodektomie angeschlossen werden. Das Risiko einer lymphogenen Metastasierung im Stadium 1a1 liegt bei 0,2 bis 0,6%, sodass bei günstigen Prognosefaktoren keine Lymphonodektomie durchgeführt werden muss [25].

FIGO-Stadium IA 2 (Invasionstiefe > 3 und < 5 mm bei einer Oberflächenausdehnung < 7 mm)

und FIGO-Stadium IA 1 mit ungünstigen Prognosefaktoren

In diesem Stadium ist die notwendige Radikalität der Therapie umstritten. Die S2-Leitlinien fordern eine radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien und mit systematischer Entfernung der pelvinen Lymphknoten [17]. Bei Kinderwunsch und fehlenden Kontraindikationen, ist eine Konisation, ggf. radikaler Trachelektomie mit pelviner Lymphonodektomie zu erwägen. Eine Radiochemotherapie ist auch schon im Stadium I eine Alternative zur operativen Therapie und in anderen Ländern Mittel der Wahl.

FIGO IB1 und IB2 (klinisch erkennbare Läsionen < 4 cm und > 4cm)

Die Therapie der Wahl ist eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (Piver II-III) mit obligatorischer pelviner Lymphonodektomie [17, 23]. Beim Stadium IB1 und einer Tumorgöße <2cm ist in Ausnahmefällen bei ausgeprägtem Kinderwunsch, eine radikale Trachelektomie nach Dargent mit en bloc-Resektion von ca. 2/3 der Cervix uteri mit anhängendem Parametrium und pelviner Lymphadenektomie unter Erhalt des Corpus Uteri und somit der Fertilität möglich [17]. Beim postoperativem Nachweis von histologischen Risikofaktoren (z.B. Lymphangiosis, Hämangiosis, Tumorgöße >4cm, R1 Resektion, Lymphknotenmetastasen) und Stadium IB1-2 muss der Patientin eine nachfolgende Radiochemotherapie empfohlen werden [17, 23]. Liegt ein Stadium IB2 vor, wird eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (Piver II-III) mit pelviner und inframesenterialer, ggf. infrarenaler paraaortaler Lymphonodektomie empfohlen. Die beidseitige Ovarektomie bei prämenopausalen Patientinnen ist nur bei Isthmuskarzinom bzw. Nachweis einer Infiltration des Corpus uteri, aufgrund des erhöhten Risikos einer ovariellen Metastasierung, empfohlen.

In einigen deutschen Zentren wird im Stadium IB1 und IB2 eine laparoskopische paraaortale und pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei negativen Lymphknotenstatus wird eine Wertheim-Meigs Operation vorgenommen. Sind Lymphknoten befallen, wird die Operation beendet und der Patientin eine primäre Radiochemotherapie empfohlen, um die Mortalität der ohnehin notwendigen Radiochemotherapie nicht durch eine radikale Operation zu erhöhen. Aktuell wird der therapeutische Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie diskutiert. Marnice et al. (2005) konnte in seiner Studie einen signifikanten Überlebens- und Rezidivfreiheitsvorteil durch die

paraaortale Lymphonodektomie (bei >5 Lymphknoten) feststellen [26]. Auch andere Autoren (Cosin et al.) berichten über einen positiven Effekt auf Gesamt- und rezidivfreies Überleben durch Entfernung zumindest von makroskopisch vergrößerten paraaortalen Lymphknoten [27, 28].

FIGO-Stadium IIA und IIB

(Infiltration des oberen 2/3 der Vagina ohne; und mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand)

Beim Stadium IIA ist die Operation nach Wertheim-Meigs (PIVER II-III) unter Mitnahme einer größeren Scheidenmanschette mit pelviner und infra-mesenterialer, ggf. infrarenaler paraaortaler Lymphonodektomie empfohlen [17, 23].

Beim Stadium IIB erfolgt die Behandlung durch eine Radikaloperation oder durch eine primäre Radiochemotherapie. Die operativer Therapie sollte eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (PIVER II-III) mit pelviner und inframesenterialer, ggf. infrarenaler paraaortaler Lymphonodektomie darstellen. Bei prämenopausalen Patientinnen kann im Stadium IIA-IIB, bei fehlenden Kontraindikationen (Isthmuskarzinom, Infiltration der Corpus uteri) auf eine Ovarektomie verzichtet werden. Beim postoperativen Nachweis von Risikofaktoren (s.o.) und unter Berücksichtigung fehlender Kontraindikationen muss auch in diesen Stadien eine adjuvante postoperative Radiochemotherapie erfolgen [17, 23]. Liegen Lymphknotenmetastasen vor, kann eine operative Entfernung vor einer Radiochemotherapie sinnvoll sein [17].

FIGO-Stadium III und IV: (Karzinom erreicht die Beckenwand und/oder das untere Vaginaldrittel; Überschreitung des kleinen Beckens oder Infiltration der Mukosa von Blase o.Rektum)
Die Behandlung der Wahl ist in diesen fortgeschrittenen Tumorstadien, bei fehlender Kontraindikationen, eine primäre simultane Radiochemotherapie [17, 23, 29]. In ausgesuchten Fällen ist eine Exenteration mit Rekonstruktion von Blase und Darmausgang zu erwägen. Bei großen Tumorumfängen sind durch eine Radiochemotherapie oft gute palliative Ergebnisse und in manchen Fällen sogar kurative Erfolge erreichbar. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte sich hauptsächlich an der Lebensqualität und Prognose der Patientin orientieren [3].

Strahlentherapie

Das Zervixkarzinom gilt als strahlensensibel. Bei der Strahlentherapie des Zervixkarzinoms werden Brachytherapie und/ oder Teletherapie eingesetzt. Eine primäre Radiotherapie besteht in der Regel aus einer Kombination von lokaler Kontaktbestrahlung und perkutaner Hochvoltbestrahlung. Die Kontaktbestrahlung wird mit Afterloadingverfahren durchgeführt. Das Behandlungsschema der Strahlentherapie dauert in der Regel 6-8 Wochen mit einer Gesamtdosis von 70-75 Gy im Bereich des Primärtumors und 50-55 Gy im Bereich der Lymphabflusswege [17]. Der Einsatz der Strahlentherapie variiert in Abhängigkeit vom Land, in dem die Therapie durchgeführt wird. Grundsätzlich kann jedes Zervixkarzinom mit zur Operation äquivalenten Ergebnissen primär strahlentherapeutisch behandelt werden [30]. Die Entscheidung zwischen primärer Radiotherapie und Operation hängt von den länderspezifischen Leitlinien und den Möglichkeiten des jeweiligen Zentrums ab. Die ACOG-Guidelines (American College of Obstetricians and Gynecologist) empfehlen ab dem Stadium FIGO IA2 die primäre Radiotherapie anstelle des operativen Vorgehens [31]. In Deutschland werden die Stadien IA-IIA zumeist primär operativ angegangen. Umstritten ist unter Operateuren und Radiotherapeuten in Deutschland vor allem die Therapie des Stadiums IIB, während in den USA eindeutig die Strahlentherapie empfohlen wird [30, 31], wird in Deutschland zumeist die Operation bevorzugt.

Eine adjuvante postoperative Radiotherapie ist bei Vorliegen mindestens einer der folgenden Risikofaktoren indiziert: unzureichende Lymphonodektomie (<15 Lymphknoten), ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa, R1-Resektion tiefe Stromainvasion, bulky disease (<4cm) und ausgeprägter Befall der Parametrien [17]. Bei fehlenden Kontraindikationen gegen die Gabe von Cisplatin (wie z.B. Niereninsuffizienz), sollte die Radiotherapie als Radiochemotherapie mit Cisplatin durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf, oder nachgewiesenen paraaortalen Lymphknotenbefall, erfolgt die Strahlentherapie immer unter Hinzunahme paraaortaler Zusatzfelder. Die Rezidivrate kann in einigen Studien, durch die postoperative Radiotherapie des kleinen Beckens nachweislich gesenkt werden. In einer Studie der Gynecologic Oncology Group (Sedlis et al.; 1999) wurde untersucht, ob

Patientinnen mit einem mittleren Rezidivrisiko (Stadium IB, großer Tumor, tiefe Stromainvasion, Lymphangiogenese) nach radikaler Hysterektomie von einer pelvinen Radiotherapie profitierten [32]. Insgesamt zeigte sich, dass durch eine adjuvante Radiotherapie die lokoregionäre-Rezidivrate signifikant ($p=0,008$) gesenkt werden konnte (2-Jahre-Rezidivfreiheit: 88% vs. 79%) [32]. Ob sich jedoch auch die Gesamtüberlebenszeit der Frauen im Vergleich zum Kontrollkollektiv verlängert, ist noch unklar.

Brachytherapie des Zervixkarzinoms

Eine Brachytherapie ist grundsätzlich sinnvoll bei allen zentral lokalisierten und gut zugänglichen Tumoren. Durch die günstige anatomische Lage der Zervix lässt sich durch die lokale Kontakttherapie hohe Strahlendosen in der Tumorregion erzielen, während Blase, Rektum und Ureteren gering belastet werden. In Deutschland wird die Kontaktbestrahlung mit dem HDR („high dose rate“) Afterloading Verfahren mit Iridium-192 durchgeführt [17]. Meist erfolgt die Brachytherapie in Kombination mit der perkutanen Teletherapie. Eine alleinige Brachytherapie ist mit kurativem Ansatz nur im Stadium Ia möglich [33].

In der adjuvanten Situation wird die Indikation zu einer Kontaktbestrahlung meist vom histologischen Befund abhängig gemacht [17]. Eine postoperative Brachytherapie ist bei einer Histologie, die ein erhöhtes Risiko eines Scheident stumprezidives vermuten lässt (wie z.B. Grading 3, Lymphangiosis carcinomatosa, knappe Resektionsränder) indiziert. Ein palliativer Therapieansatz für eine Brachytherapie liegt bei klinisch nachgewiesenen Fernmetastasen und bei der Mehrzahl der Patientinnen im klinischen Stadium IVa z.B. zur lokalen Blutungskontrolle vor [33]. Im Anschluss an die Applikation können Irritation der ableitenden Harnwege, Harnblase, des Darmes und Rektums sowie im Bereich der Scheidenhaut auftreten. Bei einem geringen Prozentsatz treten nach einem langen Intervall radiologische Spätfolgen auf.

Radio-/Chemotherapie

Plattenepithel- und Adenokarzinome der Zervix uteri gelten als grundsätzlich chemosensibel. Zur Wirksamkeit einer Chemotherapie bei seltenen histologischen Subgruppen (z.B. kleinzellige /neuroendokrine Tumore) liegen widersprüchliche Daten vor. Eine Chemotherapie kann adjuvant, neoadjuvant oder

palliativ eingesetzt werden [34].

Eine postoperative adjuvante Chemotherapie ist beim Vorliegen ungünstiger Prognosekriterien (Grading 3, R1 Resektion, Lymphangiosis, Hämangiosis, parametranne Infiltration, pelvine Lymphknotenmetastasen, bulky-disease) indiziert [34]. Bis heute gibt es aber keinen Beleg dafür, dass eine adjuvante Chemotherapie ohne gleichzeitige Bestrahlung einen Überlebensvorteil bringt. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie ist nur in Kombination mit einer simultanen Radiotherapie nachgewiesen [17]. So ist beim Zervixkarzinom im Stadium FIGO IB–IIB mit zusätzlichen Risikofaktoren eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert, die im Vergleich zur adjuvanten alleinigen Radiotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens führt [17, 34]. Eine Auswertung der Daten aus 19 randomisierten Studien (Green et al. 2004) hat bestätigt, dass Überleben und progressionsfreies Überleben durch eine adjuvante Radiochemotherapie um 12% (40 vs. 52%) bzw. 16% (47 vs. 63%) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten Radiotherapie verbessert werden [35].

In der primären Therapiesituation bei lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen (Stadium IIB-IVA) gilt Ähnliches: Auch hier ergibt sich durch eine primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin in Studien ein signifikanter Überlebensvorteil und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls gegenüber einer alleinigen Radiotherapie (Tumorzentrum München 2004, Oberlechner) [34].

Eine mögliche weitere Indikation einer Chemotherapie ist die neoadjuvante Therapie großer lokaler Tumoren (FIGO IB2-IIB; Volumen >4cm). Ziel ist eine Tumolvolumenreduktion (Downstaging), um bessere Operationsbedingungen zu schaffen. Für die neoadjuvante Chemotherapie gilt die Kombination aus einem Platinderivat und Taxantherapie wöchentlich als Goldstandard [17]. Als effektiv erwiesen sich vor allem die Chemotherapeutika Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid, gegebenenfalls auch in Kombination mit Anthracyclinen, Mitomycin, Bleomycin oder Taxanen. Mit Cisplatin-haltigen Kombinationstherapien wurden komplette Remissionen in bis zu 20% beobachtet [34]. Einschränkungen der Indikationsstellung sind durch Nephrotoxizität (Cisplatin), Pneumotoxizität (Bleomycin) und die Neurotoxizität (Ifosfamid) gegeben [34]. Es sind mehrere Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender Operation oder Radiotherapie veröffentlicht worden. Jedoch

sind viele der Studienergebnisse in Hinblick auf einen Überlebensvorteil uneindeutig. Einige Autoren empfehlen deshalb die Anwendung von neoadjuvanter Chemotherapie beim Zervixkarzinom nur in Rahmen von klinischen Studien [3].

Bei einem palliativen Einsatz der Chemotherapie des Zervixkarzinoms sind Monotherapien den Kombinationstherapien im Allgemeinen wegen insgesamt niedriger Toxizität vorzuziehen [34]. Cisplatin ist dabei das Mittel der ersten Wahl für die palliative Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierten symptomatischen Zervixkarzinoms [34]. In aktuelle Studien (Monk et al. 2005) konnten allerdings für Cisplatin-basierte Kombinationstherapien mit Topotecan gegenüber Cisplatin alleine, ein Überlebensvorteil ohne Verschlechterung der Lebensqualität gezeigt werden [36].

2.5 Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms

Als anerkannte Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Zervixkarzinom gelten Tumorstadium, Nodal- und Metastasenstatus, Resektionsstatus und Parametrieninfiltration [29, 37]. Kontrovers diskutiert wird die Bedeutung von lymphvaskulärer Infiltration, Grading, histologischen Typ und präoperativem SCC-Ag-Wert für die Prognose der Patientinnen. Das Erkrankungsalter und molekulare Marker, wie das Akut-Phase-Proteins CRP (C-reaktive Protein) oder der Epidermal-Growth-Factor-Receptor (EGFR), sind als Prognosefaktoren bisher umstritten [38, 39].

Eine prä- und posttherapeutische Evaluation der Prognosefaktoren ist essenziell für eine sinnvolle Therapieplanung. Für operativ behandelte Patientinnen erlaubt das definitive pTNM-Stadium auf der Grundlage der Operationsbefunde und histopathologischen Untersuchungen eine genauere prognostische Aussage. Durch eine operative Therapie können die Histologie, Tumorausdehnung, Invasionstiefe und der Lymphknotenstatus exakt erfasst und bewertet werden. Anders bei Patientinnen, die primär eine Radiochemotherapie erhalten, hier kann das klinisch erhobene FIGO-Stadium histologisch nicht kontrolliert und damit z.B. der Nodalstatus nicht beurteilt werden. Im Folgenden wird auf die einzelnen Prognosefaktoren und ihre Bedeutung genauer eingegangen:

Tumorausdehnung

Das Ausmaß der Primärtumorausdehnung im Gewebe ist beim Zervixkarzinom ein anerkannter Prognosefaktor bezüglich Gesamt- und rezidivfreien Überleben [4, 29, 40, 41]. Je größer der Primärtumor in seiner Ausdehnung umso kürzer rezidivfreies und Gesamtüberleben. So konnten Hänsgen et al. (2005) einen signifikanten Einfluss des pT-Stadiums (pT1 vs. pT2) auf die 5-Jahres-Überlebensrate zeigen (61% vs. 76%, RR 1,3, $p < 0,01$) [42]. Ähnliche Ergebnisse liegen von Volterrani et al. vor, die 341 Patientinnen mit Zervixkarzinom hinsichtlich der 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebensrate untersuchten und Werte von 72,5% für das Stadium pT1b und von 63,8% für Stadium pT2 zeigen konnte [43].

Nodalstatus

Dass der Nodalstatus beim Zervixkarzinom ein unabhängiger signifikanter Prognosefaktor bzgl. Überleben und Rezidivfreiheit ist, belegen zahlreiche Studien [38, 44, 45, 46]. Es konnte gezeigt werden, dass pelvine Lymphknotenmetastasen die 5-Jahresüberlebensrate von Zervixkarzinompatientinnen von 90-82% auf 61-38% (Sartori 2007) senken [37]. Eine Infiltration der paraaortalen Lymphstationen ist mit einer darüber hinaus signifikant schlechteren Gesamtüberlebensrate und rezidivfreier-Überlebensrate verbunden [45, 47]. In einer Studie von Morice et al. (1998) mit 421 Zervixkarzinompatientinnen ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 94% für das nodalnegative Teilkollektiv, gegenüber 64% für Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten und 35% für Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall ($p < 0.0001$) [45, 47].

Metastasenstatus

Das Zervixkarzinom metastasiert in der Regel zunächst in die lokoregionären Lymphknoten. Die lymphogene Fernmetastasierung erfolgt in die paraaortalen Lymphknoten, in Ausnahmen auch in die supraclaviculären Lymphknoten. Das Tumorzentrum München (2004) gibt die paraaortale Lymphknoteninfiltration im Stadium T1 in 0-16,7% und im Stadium T2 mit 11-29% an [34]. Das Zervixkarzinom metastasiert spät hämatogen. Treten hämatogene Fernmetastasen auf, sind diese vor allen pulmonal (15-21%), ossär (15-30%) und/oder

hepatogen (20-30%) lokalisiert [48, 94]. Die Prävalenz von Lungenmetastasen bei Primärdiagnose liegt nach den Daten des Tumorzentrums Münchens bei 0,6% [34]. In einer Studie von Fagundes et al. mit radiotherapierten Zervixkarzinompatientinnen war die Häufigkeit von Fernmetastasen vom Tumorstadium abhängig (Ia: 3%, IVa: 75%) [48]. Das mittlere Überleben nach Diagnose der Fernmetastasen lag bei Fiorica et al. (1990) bei 3 Monaten [2]. Kim et al. (1998) untersuchte Frauen mit primärem Zervixkarzinom (n=1665) und konnte nach der Diagnosestellung von Lebermetastasen eine mittlere Überlebensdauer von 10 Monaten angeben [49].

Resektionsstatus

Retrospektive Studien belegen mehrheitlich die Wichtigkeit der postoperativen Tumorfreiheit bei primär operativ behandelten Zervixkarzinomen. Viele Studien konnten eine signifikante Korrelation zwischen postoperativer Tumorfreiheit und rezidivfreiem Überleben bzw. allgemeiner Überlebensprognose in uni- und multivariaten Analysen belegen [4, 10, 50, 51, 52].

Die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate nach postoperativer Strahlentherapie, ist bei Patientinnen mit positiven Resektionsrändern (R1/2) signifikant schlechter als bei tumorfrei operierten Patientinnen (35% vs. 78%) im gleichen Tumorstadium (Atkovar et al.) [51]. In der operativen Therapie des Zervixkarzinoms wird das Erreichen einer Tumorfreiheit (R0 Resektion) deshalb als primäres Ziel angesehen und muss bei der primären Therapieentscheidung erwogen werden.

Parametrienstatus

In der prätherapeutischen Diagnostik wird die Tumordinfiltration in das parametran Gewebe beurteilt, da das Ausmaß der Parametrieninvasion das FIGO-Stadium (Anhang 8.3) und damit die Therapieentscheidung entscheidend bestimmt. Der Parametriumstatus ist sowohl in univariaten [45, 53, 54] als auch in multivariaten Analysen [37, 45] ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben und die rezidivfreie Überleben der Patientinnen. Ein positiver Parametriumstatus senkte die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant ($p < 0,0001$) von 85,5% auf 56,8% (Winter et al. 2001) [53]. Studien ergaben

zudem eine signifikante Korrelation zwischen Invasion der Parametrien und Lymphknotenstatus der Patientinnen [53, 55, 56].

Lymphangiosis carcinomatosa

Über die prognostische Relevanz der Lymphangiainvasion sind widersprüchliche Ergebnisse veröffentlicht worden (Sehouli et al. 2006) [10]. Grundsätzlich deutet man den Einbruch der Tumorzellen in die Lymphspalten als den entscheidenden Schritt zur Absiedlung in die regionalen Lymphknoten. Viele Studien weisen Lymphangiosis carcinomatosa als signifikanten Prognosefaktor für Gesamt- und rezidivfreie Überleben [37, 57, 58].

Sevin et al. konnten eine signifikante ($p < 0,0001$) Senkung der 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate bei Patientinnen mit Lymphangiosis feststellen (85% vs. 62%) [58]. Den signifikanten Einfluss ($p = 0,004$) der Lymphangiainvasion auf die 5-Jahres-Überlebensrate konnten auch Kamura et al. in ihrem Zervixkarzinomkollektiv bestätigen (92% vs. 82%) [59]. Zudem bestand in den meisten Studien eine signifikante Korrelation zwischen Lymphangiosis und Lymphknotenstatus [56, 57, 60]. Milam et al. (2007) konnten diesen positiven Zusammenhang zwischen Lymphangiosis carcinomatosa und Lymphknotenmetastasen neuerlich darstellen (5% vs. 26%, $p = 0,001$) [61]. Andere Autoren sprechen sich klar gegen die Wertung der Lymphangiosis als Prognosefaktor aus. Eine Metaanalyse von Creasman (2004) mit Auswertung zahlreicher relevanter Studien zeigte lediglich bei 12% der Studien (3/22) einen unabhängigen signifikanten Einfluss der Lymphangiainvasion auf die Prognose der Zervixkarzinompatientinnen [46]. Kritisch für die Analyse der Lymphangiosis als Prognosefaktor scheint die schwierige Nachweisbarkeit und niedrige Reliabilität [46, 62].

Grading

Von der UICC (International Union Against Cancer 2002) wie auch von der FIGO wird ein dreistufiges Grading (G1-hoch differenziert, G2-mäßig differenziert und G3-undifferenziert) empfohlen. Da zum Grading als Prognosefaktor in der Literatur keine konsistenten Daten vorliegen, ist es als Prognosefaktor beim Zervixkarzinom nicht allgemein anerkannt. Laut mehreren Studien hat der histologische Differenzierungsgrad bei den

Frühstadien des Zervixkarzinoms, im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumoren, keine prognostische Relevanz [10, 34, 42].

Histologischer Zelltyp

Viele Studien nennen den histologischen Tumortyp als unabhängigen Prognosefaktor bezüglich Überlebenszeit (Takeda et al; 2002) und Rezidivrate (Zreik et al; 1996) [10, 63, 64, 65]. Beschrieben wurde ein aggressiverer Verlauf mit insgesamt schlechterer Gesamtprognose für Patientinnen mit Adenokarzinom (vs. Plattenepithelkarzinomen). In einer Studie von Chen et al. (1998, n=3678) hatten Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix gegenüber Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebensraten (67% vs. 74%; p=0,0009), welche auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden konnte [66]. Die prognostische Bedeutung des histologischen Adenokarzinoms wird in der Literatur jedoch diskutiert. Viele Autoren konnten die schlechtere Prognose für Adenokarzinome in ihren Fallserien nicht bestätigen [10, 19, 34, 42]. Beispielhaft ist die Studie von Hänsgen et al. (2005) welcher in seinen Ergebnissen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Plattenepithel- und Adenozelltyp und der 5-Jahres-Überlebensrate darstellen (70% vs. 65%) konnte [42].

Seltene Karzinome der Zervix haben anerkanntermaßen eine deutlich schlechtere Prognose als das Plattenepithel- und das Adenokarzinom. Die Prognose des seltenen neuroendokrinen Zervixkarzinoms, insbesondere die des kleinzelligen Karzinoms, gilt als besonders ungünstig (5-Jahres-Überlebensrate FIGO I: 33%, p<0,0001) [4]. Auch das klarzelligen Zervixkarzinom hat mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 70% im Stadium FIGO I eine schlechtere Prognose als die häufigen Karzinome der Zervix (Alfsen 2001; Park 2006) [4, 67].

Tumormarker SCC-Ag

Das tumorassoziierte Antigen des Plattenepithelkarzinoms, squamous cell carcinoma (SCC-Ag), kann im Serum als Tumormarker bestimmt werden. Ein erhöhter prätherapeutischer Serumspiegel erwies sich in vielen Studien als unabhängiger signifikanter Prognosefaktor bezüglich Gesamt- und rezidivfreien Überlebens. Hierbei verschlechterte ein erhöhter SCC-Ag Wert

die Prognose der Patientinnen [68, 69, 70]. In einer Studie von Avall-Lundqvist (1992) senkten erhöhte SCC-Ag Laborwerte ($>4,5$ ng/l) die Überlebenswahrscheinlichkeit um das 16-fache [69]. Ergebnisse von Strauß (2000) zeigten, dass ein erhöhter prätherapeutischer SCC-Ag-Wert in der uni- und multivariaten Analyse sowohl für das Gesamtüberleben als auch für die Rezidivfreiheit ein statistisch signifikanter Prognosefaktor ($p < 0,0001$) ist [70]. Erhöhte Serumspiegel korrelieren meist mit Tumolvolumen, Tiefeninvasion, Ausweitung in die Parametrien und FIGO-Stadium. Der präoperative SCC-Ag Wert ist aktuell als Prognosefaktor jedoch umstritten. Einige Autoren konnten in ihren Studien dem prätherapeutischen SCC-Ag Wert keine prognostische Relevanz bezüglich Überleben und Rezidivfreiheit zuschreiben [71, 72]. Aktuelle Untersuchungen (Sehouli 2006) sprechen sich, aufgrund der fehlenden Therapiekonsequenz, gegen eine Routinebestimmung des Tumormarkers bei Zervixkarzinompatientinnen aus [10]. Die S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008) empfehlen die prätherapeutische Bestimmung von SCC-Ag bei Plattenepithelkarzinomen der Zervix ebenfalls nur in Einzelfällen [17]. Unumstritten ist jedoch die Rolle des Tumormarkers SCC-Ag in der Nachsorge und Verlaufskontrolle der Patientinnen.

Erkrankungsalter

Seit Zweifel (1913) feststellte, "Je jünger die Frauen sind um so rapider der Verlauf" wird die Bedeutung des Prognosefaktors Erkrankungsalter bei Malignomen diskutiert. Der unabhängige Einfluss des Alters auf die Prognose wird noch heute kontrovers beurteilt [4, 73]. Der Einfluss des Erkrankungsalters auf die Prognose von Zervixkarzinompatientinnen wurde mehrfach untersucht, wobei die Mehrzahl der durchgeführten Studien junges Alter (meist <35 Jahre) als prognostisch ungünstigen Faktor identifizieren konnte [73]. Bei kleinen Tumoren scheint die Prognose für jüngere Patientinnen besser, bei fortgeschrittenen Tumoren schlechter zu sein. Sich schnell entwickelnde Tumoren treten häufiger bei jüngeren Frauen mit Adenokarzinomen auf [73]. In aktuellen Studien (Polterauer et al. 2007) hatte das Patientinnenalter (<50 vs. >50 Jahre) in der univariaten Analyse jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überleben und Überlebensprognose [38].

Molekulare Biomarker

Neben den morphologischen Prognosefaktoren werden heute auch neue molekulare Biomarker erforscht. Aktuell wird z.B. die prognostische Relevanz des Akut-Phase-Proteins CRP (C-reaktive Protein) und die Expression des Epidermal-Growth-Factor-Receptors (EGFR) in Zervixkarzinomen diskutiert (Polterauer; Bellone 2007) [38, 39]. Diese neuen Biomarker müssen zunächst in großen epidemiologischen Studie evaluiert werden und haben derzeit noch keinen Stellenwert in der Diagnostik oder Therapieplanung.

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von 190 Patientinnen mit primären Zervixkarzinom die zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2005 am Universitätskrankenhaus Eppendorf (UKE) operativ behandelt wurden.

3.1 Informationsquellen und Datenbasis

Anhand der Operationsbücher wurde eine Liste aller Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom erstellt, die zwischen 01.01.1995 und 31.12.2005 am UKE operiert worden waren (n=235). Zur genauen Datenerfassung wurden die Akten der Patientinnen aus dem Archiv ausgewertet. Alle Frauen hatten zuvor schriftlich der Freigabe ihrer Krankenhausunterlagen zur wissenschaftlichen Ausarbeitung zugestimmt. Ausgewertet wurden Operationsberichte, histopathologische Berichte, Korrespondenz mit weiterbehandelnden Ärzten, Anamnesebögen, Pflegedokumentation und Arztkonsile. Die Erfassung der adjuvanten Therapie erfolgte mittels in der Akte vorliegender Therapiebefunde der Strahlentherapie oder im telefonischen Kontakt mit dem Strahlentherapiezentrum des UKEs sowie niedergelassenen Ärzten. Histologische Befunde wurden überwiegend am Institut für Pathologie des UKE erstellt. Die Stadieneinteilung erfolgte entsprechend des Staging-systemes FIGO- (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique 1994) und der TNM-Einteilung (UICC 2002). Die Befunde von Computertomographie und der Magnetresonanztomographie lagen schriftlich vor, wurden jedoch zum Teil von externen radiologischen Zentren erhoben.

Für das aktuelle Follow-up wurden niedergelassenen Kollegen kontaktiert und Unterlagen aus der Poliklinik und Dysplasiesprechstunde des UKE ausgewertet. Zur Vervollständigung des Follow-ups wurden Hamburger Krebsregister und Einwohnermeldeämter kontaktiert. Zusätzlich wurden einige Patientinnen bzw. ihre Angehörigen privat kontaktiert.

3.2 Dokumentation und Datenverarbeitung

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte in einer für diesen Zweck erstellten Datenbank in Microsoft Access ® 2000. Aus dem Kollektiv wurden 128 Patientinnen nachträglich an das Krebsregister Hamburg gemeldet.

3.2.1 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 13 ® (SPSS Inc.). In die Analyse potenzieller Prognosefaktoren wurden nur Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom, die einer radikal-operativen Therapie zugeführt wurden, einbezogen (n=182). In der Access-Datenbank wurden pro Patientin 138 Variablen dokumentiert und elf davon nach ausführlicher Literaturrecherche auf ihre Bedeutung als Prognosefaktor beim Zervixkarzinom hin untersucht (Alter, TNM Stadium, paraaortaler Lymphknotenbefall, Grading, Parametrienstatus, histologischer Typ, Lymphangiosis carcinomatosa, operativer Resektionsstatus und präoperativer Tumormarker SCC).

Die Überprüfung des Einflusses der verschiedenen Variablen auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben erfolgte mittels Log-Rank-Tests bei diskreten Variablen bzw. mittels univariater Cox-Regression bei kontinuierlichen Variablen. Hierbei galten Werte $p > 0.05$ als nicht signifikant, $p \leq 0.05$ als signifikant und $p \leq 0.01$ als hochsignifikant. Für diskrete Variablen wurden die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens in Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für die Durchführung der multivariaten Analyse wurde die Cox-Reggressionsmethode verwendet.

Zur Analyse von Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren (MRT und CT) und klinischer FIGO-Einstufung bei der Stadieneinteilung und Beurteilung des Nodalstatus, wurden die präoperativen Stagingbefunde dem postoperativen histologischen Befunden gegenübergestellt. Für diese Analyse wurde das Gesamtkollektiv von 190 primären Zervixkarzinompatientinnen verwendet, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erlangen. In diesem Kollektiv (n=190) befinden sich daher zusätzlich Patientinnen (n=8) mit primärem Zervixkarzinom, die am UKE im Untersuchungszeitraum zwar primär operativ therapiert wurden, jedoch aufgrund ihres Stadium keine Radikaloperation erhielten.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Zwischen 01.01.1995 und 31.12.2005 wurden 235 Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom am UKE operiert. Bei 12 Patientinnen bestätigte sich der präoperative Zervixkarzinomverdacht nicht. Unter diesen Präparaten befanden sich u.a. Vaginalkarzinome, Endometriumkarzinome, CUP und Präkanzerosen. Von 13 der 235 Patientinnen befand sich die Akte während der Datenerhebung nicht im Archiv der Frauenklinik des UKEs, sodass sie von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Weitere Patientinnen wurden ausgeschlossen, da es sich bei ihnen nicht um eine Primärerkrankung, sondern um ein Rezidiv handelte. Patientinnen mit intraoperativer Indikation zu einer primären Radiochemotherapie wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen (n=3).

Insgesamt konnten 190 Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom, die zwischen Januar 1995 bis Dezember 2005 im UKE operiert wurden, in die Analyse eingeschlossen werden. Bei 182 Frauen wurde eine Radikaloperation durchgeführt. Acht Patientinnen erhielten aufgrund ihres Tumorstadiums keine radikaloperative Therapie.

Das aktuelle Follow up wurde im Zeitraum vom 01. August 2005 bis zum 31. Januar 2006 erhoben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 30,5 Monate (Mittelwert: 43,6 +/- 38 Monate; Range: 0-128 Monate).

Die Kollektivbeschreibung und die Analyse der Prognosefaktoren beschränkte sich auf das Teilkollektiv mit Radikaloperation (n=182).

4.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Das mediane Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung lag bei 43,0 Jahren (Mittelwert: 44,9 Jahre; Range: 25-86 Jahre).

4.1.2 Anamnese der Patientinnen

Bei 55% der Patientinnen waren bei Aufnahme keine Vorerkrankungen bekannt (n=100). Acht Patientinnen (4%) hatten ein Malignom in der Vorgeschichte (Mammakarzinom n=3, Melanom n=2, Analkarzinom n=1, Ösophaguskarzinom n=1, Larynxkarzinom n=1).

31% der Patientinnen (n=57) waren Nullipara. Die mediane Geburtenzahl lag bei einer Geburt pro Patientin (Mittelwert: 1,38 +/- 1,23; Range: 0-6). 1,6% der Frauen (n=3) konnten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als Multipara (≥5 Geburten) eingestuft werden.

51% der Patientinnen waren bei Diagnosestellung Raucherin (92/182). Bei 16 Frauen konnte der Nikotinabusus retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden. Im untersuchten Kollektiv nahmen 49% der Patientinnen (90/182) zum Zeitpunkt der Anamneseerhebung keine Hormonpräparate ein. 33,6% der Frauen gaben an Hormone einzunehmen (61/182), wovon 70% eine kontrazeptive Hormoneinnahme (43/61) durchführten. Bei 31 Patientinnen konnte die Hormoneinnahme retrospektiv nicht erhoben werden.

Bei 55% der Patientinnen (101/182) war die Diagnose Zervixkarzinom bereits außerhalb des UKEs gestellt worden, das durchschnittliche Intervall zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn lag bei 23 Tagen (Median: 14 Tage, Mittelwert: 23,15 +/- 38,0 Tage; Range: 0-440 Tage).

4.1.3 Tumorstadium

Eine präoperative eindeutige FIGO-Einteilung lag bei 152 Patientinnen vor (84%). Das Teilkollektiv mit FIGO I besteht aus 104 Frauen (57%) und bildet den größten Anteil. Bei 44 Frauen wurde präoperativ ein FIGO II Stadium diagnostiziert (24%). Im Stadium FIGO III und IV befanden sich mit jeweils zwei Patientinnen (je 1%). Bei 30 Frauen konnte retrospektiv kein eindeutiges FIGO-Stadium ermittelt werden.

Postoperativ wurde durch die Pathologie eine histopathologische Tumorklassifikation nach Tumor-Nodus-Metastase (TNM) Einteilung durchgeführt.

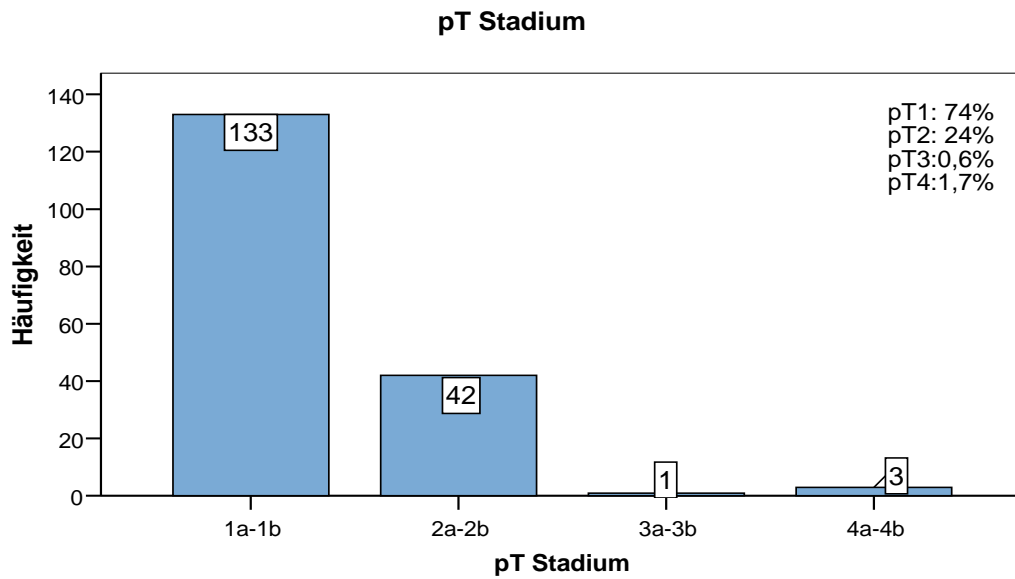


Diagramm 4-1: pT-Stadienverteilung (n=179)*

* Patientenakten unvollständig bzw. kein eindeutiges pT-Stadium erruierbar (n=3).

Bei der Mehrzahl der Patientinnen wurde ein Karzinom im Stadium pT1 diagnostiziert (74%) (Diagramm 4-1).

4.1.4 Nodalstatus

Insgesamt waren 15% der operierten Patientinnen (n=28) nodal positiv (pN1).

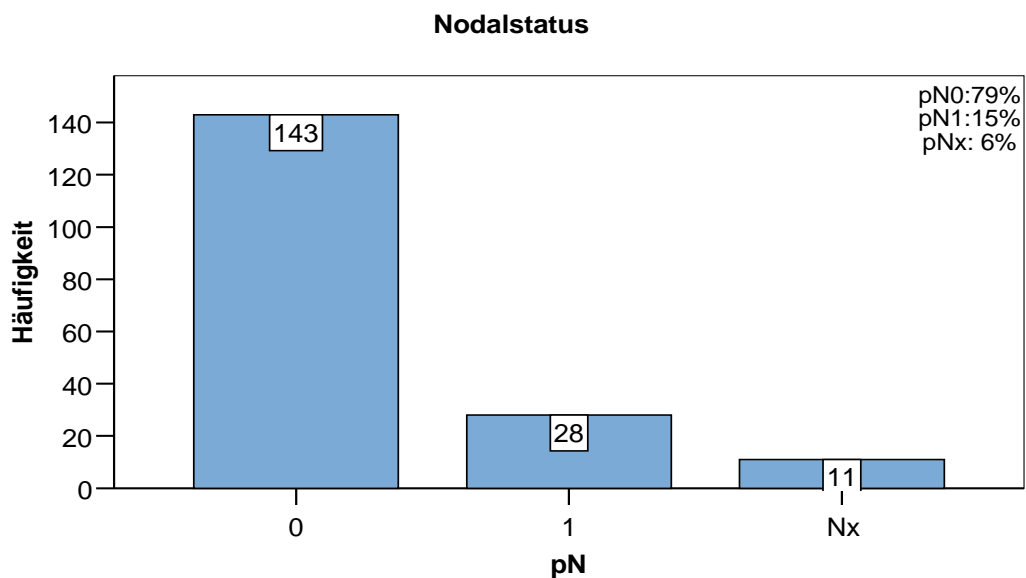


Diagramm 4-2: Lymphknotenstatus (n=182)

Bei zehn Radikaloperationen wurde keine Lymphonodektomie (Nx) durchgeführt (Hysterektomie bei pT1a1 (n=8); Konisation bei pT1a1 (n=1) und pT1b (n=1). Bei der Patientin mit dem Tumorstadium pT1b (pT1b NxM0; G2, Tumorpersistenz) wurde aufgrund eines ausgeprägten Ösophaguskarzinoms auf eine Lymphonodektomie verzichtet. Bei einer Patientin war aufgrund einer unvollständiger Akte keine Aussage über LNE möglich.

Im Median wurden 30 iliace und paraaortale Lymphknoten entfernt (Mittelwert: 29,6 +/- 17,4 LK; Range: 0-82 LK). In Tabelle 4-1 ist die mediane Anzahl entfernter Lymphknoten nach Tumorstadium aufgeführt.

Tabelle 4-1: Gesamtzahl der entfernten LK pelvin/paraaortal pro Patientin n. Stadium (n=179)*

	pT 1a-1b	pT 2a-2b	pT 3a-3b	pT 4a-4b
Median	28 LK	34 LK	53 LK	34 LK
Range	0- 82 LK	0- 70 LK	-	33- 62 LK
<i>Anzahl</i>	133	42	1	3

* Patientenakten unvollständig bzw. kein eindeutiges pT-Stadium erruierbar (n=3).

Das Sentinel-Lymphknoten Verfahren, bei dem die Wächterlymphknoten gezielt entfernt werden, wurde zwischen 2000 und 2005 bei insgesamt 13 Patientinnen (7%) im untersuchten Kollektiv angewendet. Insgesamt wurden 30 Sentinel Lymphknoten entfernt, wobei ein Median von 2 Sentinel-Lymphknoten (Mittelwert: 2 +/- 1,2 LK; Range: 1-5 LK) pro Situs entnommen wurde. Alle entnommenen Sentinel-Lymphknoten waren tumorfrei, es wurde zusätzlich in allen Fällen eine komplette pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt.

Anzahl der positiven Lymphknoten

Im Falle eines positiven Nodalstatus (n=28) betrug die Anzahl Lymphknotenmetastasen im Median 2 (Mittelwert: 3,2 +/- 3,2; Range: 1-13). Bei 1% (n=2) der Befunde fanden sich über 10 positive Lymphknoten (2/182). In beiden Fällen lag ein Plattenepithelkarzinom vor (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Patientinnen mit >10 positiven Lymphknoten

1	pT1b2 pN1 (11/62) M0 G3 Plattenepithel Ca Wertheim-Meigs Operation; postoperative Therapie abgelehnt; 8 Monate postop. Rezidiv Beckenwand/Scheide; 12 Monate postop. verstorben	Lymphonodektomie: (11/39) pelvin (0/23) paraaortal
2	pT1b1 pN1 (13/ 88) M0 G2 Plattenepithel Ca, bulky-Tumor, Staginglaparoskopie, Radiochemotherapie (6 Zyklen Cisplatin); anschl. abd. HE; 6 Monate postoperativ Blasenrezidiv; 13 Monate postoperativ verstorben	Lymphonodektomie: (13/66) pelvin (0/16) paraaortal

Für die Häufigkeiten von 0, 1, 2 und 3 oder mehr positiven Lymphknoten im Kollektiv ergaben sich Prozentzahlen von 77% (143/182), 6% (10/182), 5% (9/182) und 4% (8/182).

Bei einem positiven Lymphknotenbefund lagen die Häufigkeiten von 1, 2 und 3 oder mehr positiven Lymphknoten bei 39% (11/28), 29% (8/28), 7% (2/28) und 25% (7/28).

Lokalisation der positiven Lymphknoten

Im Falle von Lymphknotenmetastasen zeigte sich bei 80% der Patientinnen ein alleiniger Befall der pelvinen Lymphstationen (n=20). Zusätzliche paraaortale Lymphknotenmetastasen wurden bei 16% der Patientinnen diagnostiziert (n=4). Lediglich eine Patientin wies ausschließlich einen paraaortalen Befall (2/7 LK) bei negativen pelvinen Lymphknoten (0/44 LK) auf. Hierbei handelte es sich bei dem Primärtumor um ein Sarkom/ Klarzellkarzinom (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Lokalisation positiver Lymphknoten nach pT-Stadium (n=25)*

	Pelvin		Paraaortal+Pelvin		nur Paraaortal	
pT 1	11	92%	1	8%	0	
pT 2	7	64%	3	27%	1	9%
pT 3	1	100%	0		0	
pT 4	1	100%	0		0	
n	20		4		1	

* ungenaue Dokumentation über Lokalisation der positiven Lymphknoten (n=3)

Paraaortale Lymphknotenmetastasen

Insgesamt wurden bei fünf Frauen (3%) paraaortale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. In diesem Teilkollektiv wurde ein Median von 35 Lymphknoten (pelvin und paraaortal) intraoperativ entfernt (Mittelwert: 37+/-8,5; Range: 28-51 Lk). Alle fünf Patientinnen verstarben innerhalb des Nachbeobachtungs-

zeitraumes. Die mediane Überlebenszeit nach Radikaloperation betrug 6 Monate (Mittelwert: 16,6 +/- 17,9 Monate; Range: 1-42 Monate). Drei Patientinnen führten nachweislich eine postoperative Therapie durch.

Zwei Patientin erhielten postoperativ eine palliative carboplatinhaltige Chemotherapie. Die Indikation hierfür war ein intraoperativ diagnostizierter Darmbefall (M1) und bei einer 68 jährigen Patientin (Maligner Misch tumor, R1 Resektion) lag ein palliativ behandeltes Analkarzinom (pT3 pN1 M0) in der Vorgeschichte vor. Diese Patientin verstarb nach einem Zyklus Chemotherapie.

Bei zwei Patientinnen konnte retrospektiv bei vermutlich extern durchgeführten Therapien, keine ausreichenden Informationen gesammelt werden. Bei beiden Patientinnen wurde jedoch eine Radiochemotherapie empfohlen.

Eine der fünf Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall verstarb postoperativ auf der Intensivstation nach einem postoperativen Ileus, einer Beinvenenthrombose, Entwicklung einer schweren HIT Typ II, Somnolenz und einer Poststressneuropathie.

Bei einer der Frauen konnte vor dem Versterben ein Rezidiv diagnostiziert werden. In 60% der Fälle mit paraaortalem Lymphknotenbefall (n=3) wurde ein Plattenepithelkarzinom, in 29% andere Histotypen (n=2) (Müllersche Misch tumor/ Sarkom, Klarzellkarzinom/Sarkom) diagnostiziert.

4.1.5 Metastasenstatus

Bei 97% Patientinnen (n=176) wurden perioperativ keine Metastasen nachgewiesen (M0). Bei vier Patientinnen fanden sich intraoperativ metastatische Absiedelungen im Ovar (n=2), Darm und Fettgewebe. Die Akte einer Patientin war retrospektiv unvollständig (1/182).

4.1.6 TNM Klassifikation

Insgesamt waren wie oben ausgeführt 15% der operierten Patientinnen (28/182) nodal positiv und bei 2% (4/182) wurden perioperativ Metastasen nachgewiesen. Daraus ergeben sich die in Tabelle 4-4 dargestellten Tumorklassifikationen.

Tabelle 4-4: TNM Stadien (n=179)*

	pT 1a-1b	pT 2a-2b	pT 3a-3b	pT 4a-4b
pN0 M0	109	29	-	2
pN1 M0	12	10	1	1
pN1 M1	1	2	-	-
pN0 M1	-	1	-	-
pNx M0	10	-	-	-
Anzahl	133	42	1	3

Patientenakten unvollständig (n=2) bzw. kein eindeutiges pT-Stadium eruierbar (n=1).

4.1.7 Histologisches Grading

Bei der Erhebung der Differenzierungsgrade zeigte sich überwiegend schlecht differenzierten (G3) Tumore (Diagramm 4-3).

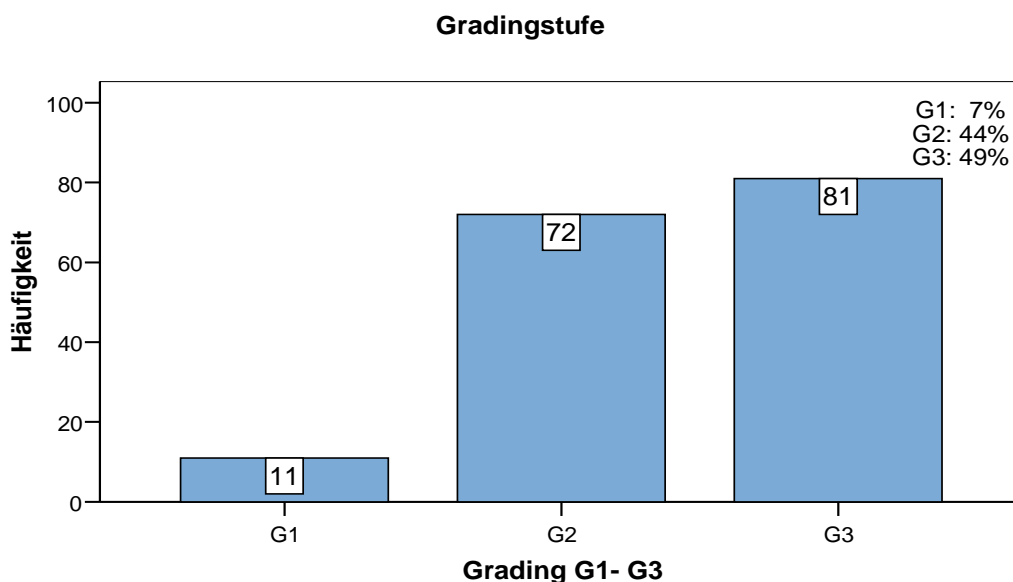


Diagramm 4-3: Gradingstufen (n=164)*

* keine eindeutige Differenzierungsgradeinteilung (n=16), unvollständige Akte (n=2)

4.1.8 Histologischer Tumortyp

76% der eingeschlossenen Patientinnen hatten ein Plattenepithelkarzinom (n=136), 12% ein Adenokarzinom der Zervix (n=22) (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Histologischer Zelltyp (n=180)*

	Vorkommen	
	Anzahl	Prozent
Plattenepithelkarzinom	136	76%
Adenokarzinom	22	12%
Adenosquamöses Karzinom	12	7%
Andere	2	1%

* keine eindeutige Zuteilung des Zelltyps bei unvollständiger Akte (n=2);

Bei zehn Patientinnen fanden sich seltene histologische Typen: zwei kleinzellige Karzinome (1%) (inkl. einem neuroendokrinen Karzinom); ein mesonephrisches Karzinom (0,5%); vier Sarkome (2%) (inkl. einem Leiomyosarkom und einem Müllerscher-Misch-Tumor); einem Glassy Cell Tumor (0,5%) und zwei mucocoeptoide Karzinome (1%).

4.1.9 Parametrienstatus

Bei 154 Patientinnen (86%) konnte histologisch keine Parametrieninfiltration festgestellt werden. Bei 28 Befunden (15%) wurde eine Parametriuminvansion bestätigt, welche nach ihrem Ausmaß in Diagramm 4-4 dargestellt ist.

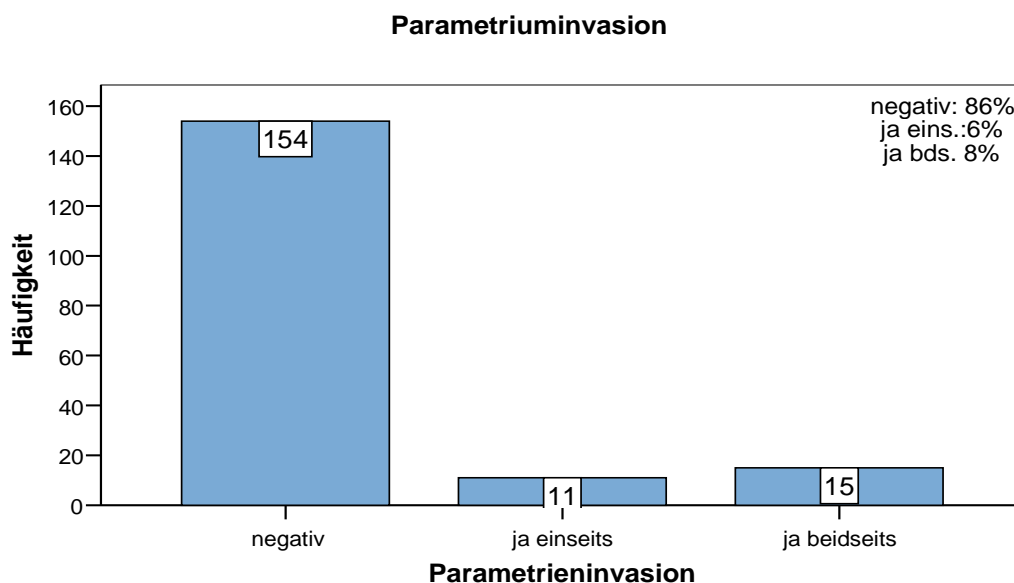


Diagramm 4-4: Ausmaß der Parametriuminvansion (n=180)*

* keine eindeutigen Informationen über Ausmaß der Invansion (n=2)

4.1.10 Resektionsstatus

Betrachtet man das Ergebnis der Radikaloperationen, so liegen in 131 Fällen Daten über das Operationsergebnis vor. In 93% konnte eine Tumorfreiheit (R0) erlangt werden (n=122). Bei 7% der Frauen (n=9) lag postoperativ noch mikroskopisch (R1, n=7) oder makroskopisch sichtbares Tumorgewebe (R2, n=2) in den Operationsgebieten vor (Diagramm 4-5).

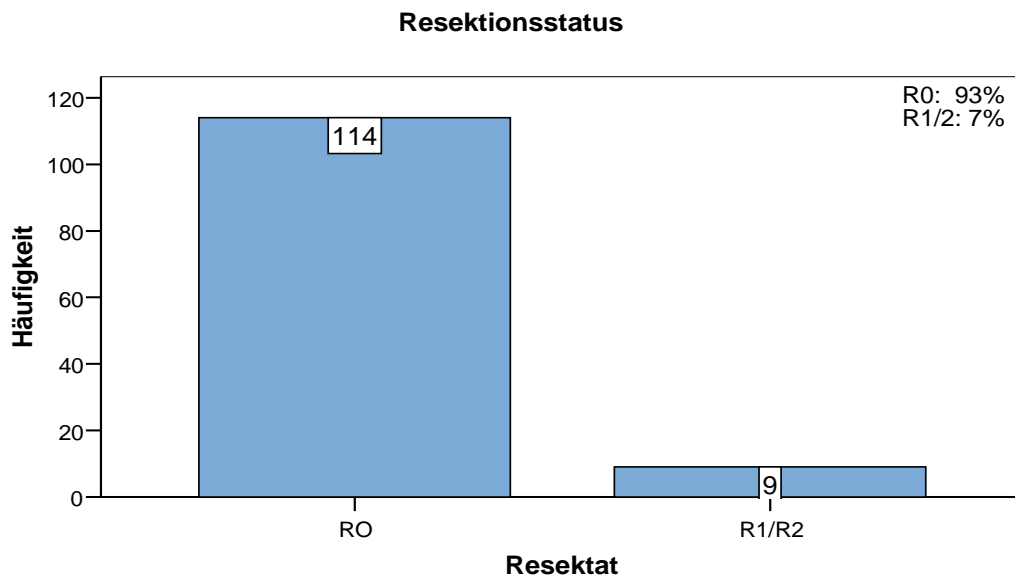


Diagramm 4-5: Resektionsstatus postoperativ (n=131)*

* fehlende Angaben über Resektionsränder (n=43); alleinige radikale Lymphonodektomie (n=2); unvollständige Akte (n=6)

4.1.11 Lymphangiosis carcinomatosa

In 72% der Operationspräparate zeigten sich keine Zeichen einer Lymphangiosis carcinomatosa (91/127). Bei 28% wurde eine Lymphangi- invasion diagnostiziert (36/127) (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Lymphangiosis carcinomatosa (n=127)

	Vorkommen	
	Negative Lymphangi- invasion (L0)	91
Positive Lymphangi- invasion (L1)	36	28%
Gesamt	127	

Bei 55 Patientinnen konnte retrospektiv keine genauen Angaben über eine Lymphangiosis carcinomatosa gemacht werden. In fünf Fällen wurde die Histologie auswärts befundet, bzw. das Karzinom war in dem hier unter-

suchtem Operationspräparat nicht mehr nachweisbar. Bei fünf Patientinnen waren die Histologiebefunde unvollständig bzw. fehlend, und die Histologiepräparate nicht verfügbar. Bei einem Präparat war der Lymphangiosis carcinomatosa Status nicht beurteilbar.

4.1.12 Prätherapeutischer Tumormarker SCC-Ag

Untersucht wurde der präoperative epitheliale Tumormarker Squamous-cell-Cancer-Antigen (SCC-Ag) im Serum von 131 der Patientinnen (Grenzbereich $<1,5 \mu\text{g/l}$). Insgesamt hatten 35% ($n=47$) der untersuchten Patientinnen einen präoperativ erhöhten SCC-Ag Laborwert (Median: $0,9 \mu\text{g/l}$; Range: $0-110,6 \mu\text{g/l}$). Bei der Subanalyse nach histologischem Tumortyp lag der Median des SCC-Ag Wertes bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom höher ($1,1 \mu\text{g/l}$) als bei Patientinnen mit Adenokarzinom ($0,5 \mu\text{g/l}$) (Diagramm 4-6).

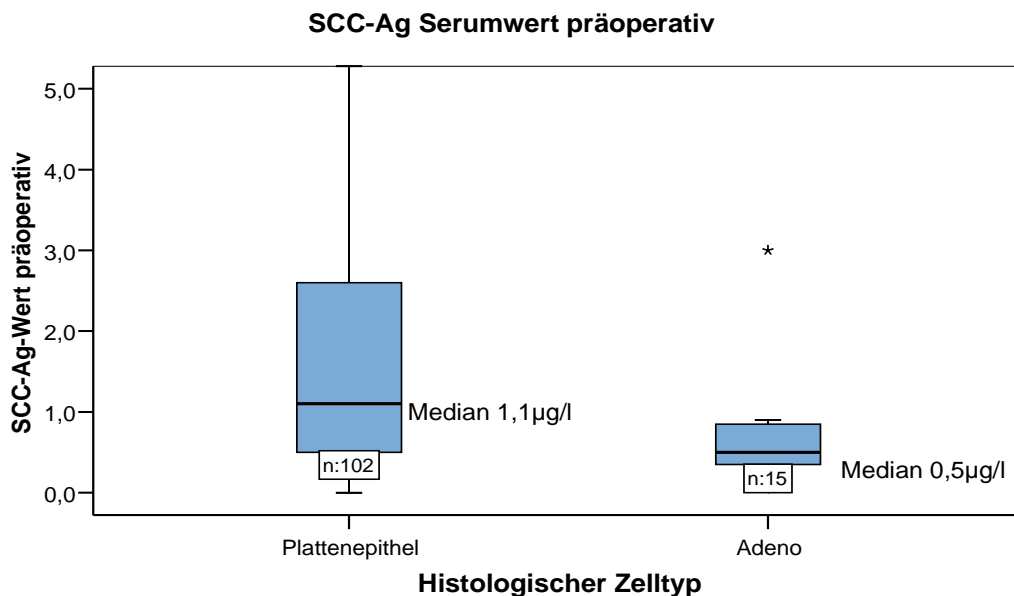


Diagramm 4-6: SCC-Ag präoperativ in $\mu\text{g/l}$ | Boxplot nach histologischen Zelltyp ($n=117$)

4.1.13 Neoadjuvante Therapie

Eine neoadjuvante Therapie erfolgte bei insgesamt 10 Patientinnen, davon erhielten neun eine neoadjuvante Chemotherapie und eine Patientin eine neoadjuvante Radiotherapie.

Tabelle 4-7 gibt eine kurze Charakterisierung der Patientinnen, bei denen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde wieder. Alle Patientinnen erhielten im Anschluss an die neoadjuvante Therapie eine Operation nach Wertheim-Meigs.

Tabelle 4-7: Kollektivbeschreibung neoadjuvante Chemotherapie (n=9)

	J.*	Chemo- med.*	pTNM	Grading und histologischer Typ	post OP	Mon.-Rezidiv*	Mon.-Tod*
1	25	Carboplatin+ Ifos. 3 Zyklen	2a pN0M0	G3; Plattenepithel	-	-	-
2	33	Carboplatin+ Ifos. 2 Zyklen	1b1 pN0M0	G3; Plattenepithel	Chemo	4	13
3	38	Cisplatin+5FU 2 Zyklen	1b1pN0M0	G2; Plattenepithel	Radio	-	-
4	50	Cisplatin+5FU 3 Zyklen	1b2 pN0M0	G3; Mucocoeipidermoid	Radio	-	-
5	38	Cisplatin +5FU 3 Zyklen	1b1 pN0M0	G3; Plattenepithel	Radio	-	-
6	36	Cisplatin+5FU 2 Zyklen	2b pN1M0	G3; Adenosquamös	Radio	26	30
7	36	Cisplatin+5FU 2 Zyklen	2b pN1M0	G3; Plattenepithel	Radio	3	5
8	50	Cisplatin+5FU 2 Zyklen	2a pN0M0	G3; Plattenepithel	Radio	-	-
9	44	Carboplatin+ 5FU 2 Zyklen	1b2 pN0M0	G3; Plattenepithel	-	-	-

*J. = Alter in Jahren; *Chemomed. = Chemotherapeutikum; * Monate bis Rezidiv/Tod; G = Grading

4.1.14 Operationsmethoden

Die Therapieplanung jeder Patientin wurde in der interdisziplinären onkologischen Konferenz der Frauenklinik durchgeführt. Diese setzt sich aus Gynäkologen, internistischen Onkologen, Strahlentherapeuten und Pathologen zusammen. Tabelle 4-8 zeigt die Methode der durchgeführten Operationen im Patientenkollektiv. Insgesamt wurden 182 Radikaloperationen in dem Patientinnenkollektiv durchgeführt.

Eine ausführliche Erläuterung der stadiengerechten Therapie des Zervixkarzinoms laut Leitlinien befindet sich im Kapitel 2.4.

Tabelle 4-8: Operationskatalog (n=182)

	Vorkommen	
Radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs	122	67 %
Lymphonodektomie/ sekundärer Wertheim-Meigs*	21	12 %
einfache abdominale Hysterektomie	12	7%
vaginale Hysterektomie	7	4%
Hysterektomie nach Te Linde/ eingeschränkte rad. HE	6	3 %
vordere Exenteration	4	2 %
Hysterektomie nach Schauta	3	2 %
Zervixstumpf Wertheim-Meigs n. suprazervikaler HE	2	1 %
Trachelektomie/ Portioamputation	2	1 %
Konisation	2	1 %
sekundärer Wertheim-Meigs	1	0,5 %

* Lymphonodektomie/ sekundärer Wertheim-Meigs: zweizeitige Operation, mit vorangestellter Lymphonodektomie und darauf folgender Wertheim-Meigs

Die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (Piver II-III) beinhaltet die Entfernung von Uterus, Parametrien und dem oberen Scheidenanteil mit Parakolpium und pelviner und inframesenterialer, ggf. infrarenaler paraaortaler Lymphonodektomie (Manual Zervixkarzinom 2004) [34]. Bei postmenopausalen Frauen wird üblicherweise auch die Adnexe entfernt. Die beidseitige Ovarektomie bei prämenopausalen Patientinnen ist nur bei Isthmuskarzinom bzw. Nachweis einer Infiltration des Corpus uteri, aufgrund des erhöhten Risikos einer ovariellen Metastasierung, empfohlen [17, 34].

Die Wertheim-Meigs Operation mit vorangestellter laparoskopischer pelvine und paraaortale Lymphonodektomie ermöglicht die intraoperative Entscheidung über die Radikalität des Eingriffes. Die Lymphknotengewebe werden per Schnellschnitt von der Gynäkopathologie untersucht. Bei negativen Lymphknoten und Fehlen einer intraabdominalen Metastasierung wird die Operation laparotomisch fortgeführt und beendet. Bei positiven paraaortalen Lymphknotenbefunden und/ oder Beckenmetastasen wird meist wird die Operation beendet und der Patientin eine primäre Radiochemotherapie empfohlen, um die Mortalität der ohnehin notwendigen Radiochemotherapie nicht durch eine radikale Operation zu erhöhen [17]. Je nach Befund besteht jedoch auch die Möglichkeit ein Debulking durchzuführen.

Die Operation nach Te Linde ist der Piver I, die eingeschränkte radikale Hysterektomie der Piver II Klassifikationsstufe gleichzusetzen.

4.1.15 Postoperative Therapie

Bei fünf Frauen lagen über postoperative Therapien keine Informationen vor. Von den übrigen 177 erhielten insgesamt 110 Patientinnen (62%) keine adjuvante postoperative Therapie. Bei 67 Frauen (37%) wurde nach der Radikaloperation eine adjuvante Therapie empfohlen und durchgeführt. 35 Frauen erhielten eine alleinige Radiotherapie, sechs eine Chemotherapie und 26 Frauen eine kombinierte Radiochemotherapie.

Chemotherapie

Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wurde bei sechs Patientinnen durchgeführt. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Operation betrug in dieser Subgruppe 6,5 Monate (Mittelwert: 8 +/- 4,7 Monate; Range: 2-14 Monate). Bei vier der Patientinnen wurde innerhalb des Nachbeobachtungsraumes ein Rezidiv diagnostiziert (Median: 4,5 Monaten postoperativ; Mittelwert: 5 +/- 1,9 Monate; Range: 2-6 Monate), bei einer der Patientinnen war das Zervixkarzinom nach non sano Resektion primär progredient (pT1b2 pN1M1; R2). Diese fünf Patientinnen verstarben innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes (Median: 7 Monaten postoperativ, Mittelwert: 9 +/- 4,2 Monate; Range: 5-14 Monate). Für das Teilkollektiv der sechs Patientinnen wurde in Tabelle 4-9 eine kurze Charakterisierung erstellt.

Tabelle 4-9: postoperative Chemotherapie (n=6)

J.*	Neoadj. Chemo	Chemomed. *	pT NM	R*	Grading und histologischer Typ	M.- Rezidiv	M.- Tod
34	ja	Carboplatin/ Ifosfamid	1b1 pN0M0	R0	G3; Plattenepithel	4	13
65	nein	Epirubicin/ Ifosfamid	2b pN0M0	R0	G3; Leiomyosarkom	6	14
38	nein	Cisplatin palliativ	1b2 pN1M1	R2	G3; Plattenepithel	Persis- tenz	4
68	nein	Carboplatin mono	2b pN1Mx	R1	-; Müllersche Misch	-	6
40	nein	Carboplatin mono	4a pN0M0	R1	G2; Plattenepithel	2	-
30	nein	Carboplatin/ Ifosfamid	1b1 pN0M0	R0	G2; Glassy cell	6	6

*J. = Alter in Jahren; Chemomed. = Chemotherapeutikum; R = Resektionsstatus; G = Grading; Monate bis Rezidiv/ Tod

Radiochemotherapie

26 Frauen erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie. Diese wurden zu 88% am UKE durchgeführt (n=23). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Operation betrug in dieser Subgruppe 25,0 Monate (Mittelwert 27 +/- 18,1 Monate; Range: 2-67 Monate). Bei fünf der Patientinnen wurde innerhalb des Nachbeobachtungsraumes ein Rezidiv diagnostiziert (Median:17 Monaten postoperativ; Mittelwert: 17 +/- 7,4 Monate; Range: 9-28 Monate). Sechs Patientinnen verstarben innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes (Median: 16,5 Monaten postoperativ, Mittelwert: 17 +/- 9,7; Range: 2-30 Monate).

Die Anzahl der Zyklen variierte je nach Verträglichkeit und Notwendigkeit (Median: 5 Zyklen; Mittelwert: 5 +/- 1,1 Zyklen, Range: 3-8 Zyklen). In der Mehrzahl der Fälle (n=23) erhielten die Patientinnen Cisplatin 40mg/m² wöchentlich.

Die Strahlentherapie wurde überwiegend mit einer Gesamtstrahlendosis von 50,4 Gy durchgeführt (Median: 50,4 Gy, Mittelwert: 49 +/- 5,5 Gy; Range: 28,8-60 Gy). Die Einzeldosen lagen durchgehend bei 1,8 Gy.

Als Bestrahlungsregion wurde in 59% das Becken mit den pelvinen Abflusswegen angegeben. Bei einer Patientinnen (4%) wurden zusätzlich die paraaortalen Lymphabflusswege bestrahlt (Adenosquamöses Karzinom, pT2b pN1 (2/27 iliacal) M1 (Fettgewebe); R1).

Radiotherapie

Eine alleinige adjuvante Radiotherapie wurde bei 35 Patientinnen durchgeführt Die Radiotherapie fand in 71% in der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des UKEs statt (25/35). Es wurde überwiegend die perkutane Bestrahlung mit Photonen und die Aufsättigung der Tumorregion mit dem „high dose rate“- (HDR-) Afterloading Verfahren (Brachytherapie) mit Iridium-192 verwendet. Als Zielregion wurden folgende Bereiche angegeben (Tabelle 4-10):

Tabelle 4-10: Bestrahlungsfeld der postoperativen Radiotherapie (n=32)*

	Vorkommen	
Lokal (Brachytherapie) alleine	5	16%
Becken u. pelvine Abflusswege	26	81%
Becken und Paraaortal	1	3%

*Bestrahlungsregion nicht nachvollziehbar (n=3)

Die Strahlentherapie wurde überwiegend mit einer Gesamtstrahlendosis von 50,4 Gy durchgeführt (Median: 50,4 Gy, Mittelwert: 50 +/- 6,8 Gy; Range: 16-60 Gy). Die Einzeldosen lagen im Median bei 1,8 Gy (Mittelwert: 1,9 +/- 0,3 Gy; Range: 1,8-3,0 Gy). Bei insgesamt 27 der Patientinnen wurde postoperativ eine Afterloadtherapie durchgeführt. Von diesem Teilkollektiv erhielten fünf Patientinnen eine alleinige postoperative Brachytherapie (pT1b1-2b1 pN0 M0). Bei 22 Frauen Patientinnen wurde zusätzlich postoperative Therapie durchgeführt (perkutane Radiotherapie n=13 und Radiochemotherapie n=9).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Operation betrug in der Subgruppe mit postoperativer Radiotherapie 68 Monate (Mittelwert: 62 +/- 35,7 Monate; Range: 3-19 Monate). An einem Rezidiv erkrankten innerhalb des Nachbeobachtungsraumes sieben (21%) Frauen (Median: 9 Monaten postoperativ; Mittelwert: 12 +/- 8,4 Monate; Range: 3-26 Monate) und 9 Frauen (26%) verstarben (Median: 20 Monaten postoperativ, Mittelwert: 28 +/- 22,8 Monate; Range: 5-83 Monate). Bei einer Patientin konnte kein Follow-up ermittelt werden.

4.2 Überlebenszeit und rezidivfreies Überleben

Von 167 der 182 eingeschlossenen Patientinnen (92%) konnte ein aktuelles Follow-up durchgeführt werden (Erhebungszeitraum: 01.08.2005- 31.01.2006). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 30,5 Monate (Mittelwert: 43,6 +/- 38,5 Monate; Range: 0-128 Monate).

Überlebenszeit

Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes kam es im Kollektiv zu 35 Todesfällen (19%; 35/182). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 75%, die 10-Jahres-Überlebensrate 72% (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Radikaloperation (n=182)

Jahres-Überlebensrate			
1 J.Ü. Rate*	2 J. Ü. Rate*	5 J. Ü. Rate*	10 J. Ü. Rate*
91 %	83,7 %	75 %	71,8 %

*J.Ü.Rate: Jahres-Überlebensrate; 35 Todesfälle

Nicht bei jedem Todesfall konnte in der retrospektiven Erhebung eine Todesursache in Erfahrung gebracht werden. Von den insgesamt 35 verstorbenen Patientinnen sind 27 sicher an ihrem Tumorleiden verstorben (77%). Hierbei lag in sechs Todesfällen fremdanamnestisch eine therapie-assoziierte Todesursache vor (u.a. Urosepsis unter laufender Radiatio). Eine Patientinnen verstarb postoperativ auf der Intensivstation nach einem postoperativen Ileus, einer Beinvenenthrombose, Entwicklung einer schweren HIT Typ II, Somnolenz und einer Poststressneuropathie.

Vier Patientinnen verstarben nachweislich nicht an ihrer Zervixkarzinom-erkrankung (Myokardinfarkt, Ösophaguskarzinom und zwei Hirnmetastasen bei Mammakarzinom). Bei vier Patientinnen konnte die Todesursache retrospektiv nicht näher geklärt werden.

Rezidivfreies Überleben

Gemäß der Definition eines Rezidivs sind nur jene Fälle erfasst worden, welche zwischen der Primärtherapie und dem Auftreten einer erneuten Tumormanifestation ein klinisch tumorfreies Intervall aufweisen. Patientinnen mit Tumorpersistenz und/oder -progression (n=2) werden nicht zu den Rezidivfällen gezählt. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit kam es zu 27 Rezidiven (Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Anzahl Rezidivfälle nach Radikaloperation (n=182)

	Vorkommen	
Kein Rezidiv	149	82 %
Rezidivdiagnose	27	15 %
Tumorpersistenz	2	1 %
Keine Angaben	4	2 %
<i>Anzahl</i>	182	

Im Median trat das Rezidiv 9 Monate nach Erstdiagnose auf (Mittelwert: 12,56+/- 11,68 Monate; Range: 2-59 Monate). 81% der Rezidive (n=22) traten innerhalb der ersten 18 Monate nach Radikaloperation auf. Von 27 Patientinnen mit Rezidiv verstarben 22 innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes. Die Überlebenszeit nach Radikaloperation lag bei Patientinnen mit Rezidivdiagnose im Median bei 14,5 Monaten (Mittelwert: 18 +/- 12,1 Monate; Range: 5-59 Monate). Die Überlebenszeit nach Rezidivdiagnose lag im Median bei 4,0 Monate (Mittelwert: 4,9 +/- 3,6 Monate; Range: 0-13 Monate). Fünf Patientinnen mit Rezidivdiagnose (5/27) waren zum Zeitpunkt des Follow-ups noch am Leben.

Die 10-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate betrug 69,9% (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit nach Radikaloperation (n=178)

Rezidivfreie- Überlebensrate			
1 J. RÜ- Rate	2 J. RÜ- Rate	5 J. RÜ- Rate	10 J. RÜ- Rate
84,7 %	79,7 %	72,9 %	69,9 %

J. RÜ- Rate: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Die Angabe von vier Patientinnen fehlen, 27 Rezidive

Am häufigsten (n=14) traten Rezidive im Bereich des Scheidenendes auf, die hier als Lokalrezidive benannt werden (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Rezidivlokalisierung (n=27)

		Vorkommen (% von allen Rezidiven)	
Rezidiv- /Metastasen lokalisierung	Lokal	14	52 %
	Leber	2	7 %
	Lokal und Leber	4	15 %
	Lunge	3	11 %
	Knochen	1	4 %
	Lunge und Leber	1	4 %
	Beckenwand	1	4 %
	Unbekannt	1	4 %
	<i>Gesamt Rezidive</i>	27	

4.3 Univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren

In die univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren für Gesamt- und rezidivfreies Überleben wurden die oben dargestellten 182 Patientinnen mit Radikaloperation eingeschlossen. Je nach untersuchten Prognosefaktor variiert die Anzahl vorhandener Datensätze. Die 15 Patientinnen mit fehlendem Follow-up, sind in der Analyse enthalten, beeinflussen diese aufgrund des fehlenden Gesundheitsstatus nicht.

4.3.1 Prognosefaktor Alter

Das mediane Alter der Patientinnen betrug 43 Jahre (Mittelwert: 45 +/- 11,9 Jahre; Range: 25-89 Jahre). Das Alter der Patientinnen hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=,097$). Pro Lebensjahr stieg das Sterberisiko um den Faktor 1,02 an (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Einfluss des Alters auf das Sterberisiko, Cox Regression (n=182)

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Alter bei Operation	,022	,014	2,760	1	,097	1,023	,996	1,050

	n	Todesfälle
Alter bei Operation	182	35

Allerdings bestand in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Frauen zum Zeitpunkt der Operation und Rezidivwahrscheinlichkeit ($p=0,039$). Jedes Lebensjahr senkt die Wahrscheinlichkeit auf ein rezidivfreies Überleben um den Faktor 1,03 (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Einfluss des Alters auf das rezidivfrei Überleben, Cox Regression (n=182)

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Alter bei Operation	,025	,012	4,241	1	,039	1,026	1,001	1,051

	n	Rezidiv/ Todesfälle
Alter bei Operation	182	40

4.3.2 Prognosefaktor Tumorstadium

Aufgrund der geringen Fallzahl der Patientinnen mit hohem Tumorstadium (pT3 n=1 und pT4 n=3) wurde das Teilkollektiv der Patientinnen mit pT1 mit dem restlichen Kollektiv (>pT1) verglichen. Dies bedeutet, dass pT2, pT3 und pT4 ein Teilkollektiv bilden. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen im Tumorstadium pT1 bei 41 Monaten (Mittelwert: 48 +/- 38,6 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit höheren Stadien (pT 2-4) bei 19 Monaten (Mittelwert: 32 +/- 33,2 Monate; Range: 0-124 Monate).

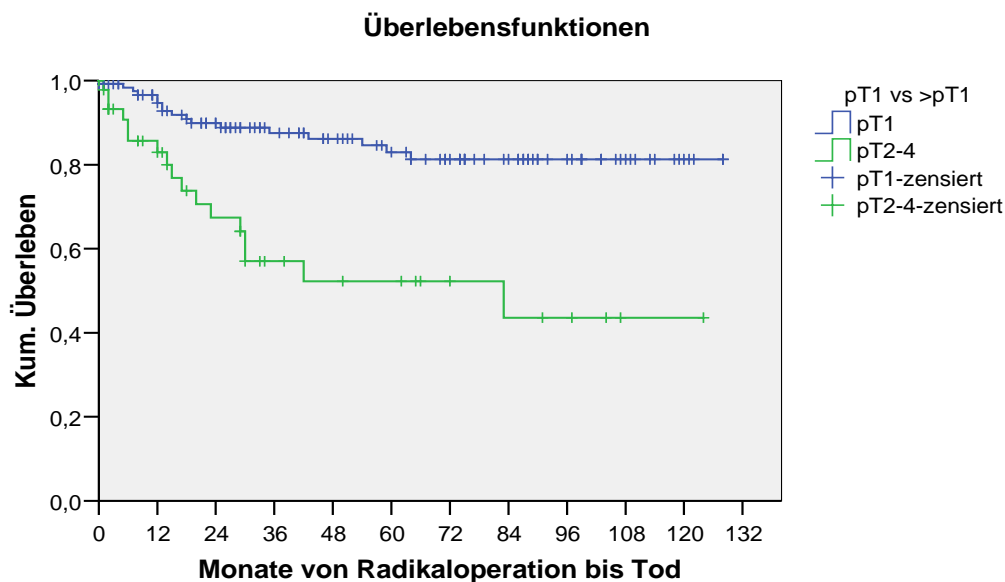


Diagramm 4-7: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit pT1 vs. pT2-4 nach Kaplan Meier (=179)

Patientinnen mit einem Tumorstadium pT1 haben in der univariaten Analyse ein signifikant längeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben als Patientinnen mit höheren Tumorstadien (>pT1) ($p=0,000037$ und $p=0,00000053$) (Diag. 4-7 u. 4-8).

Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überlebenswahrscheinlichkeit n. pT-Stadium (n=179)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
pT1	133	17	94,7 %	83,0 %
pT2-4	46	17	82,9 %	52,0 %

*J.ÜR:Jahres-Überlebensrate; Log Rank $p=0,00003$

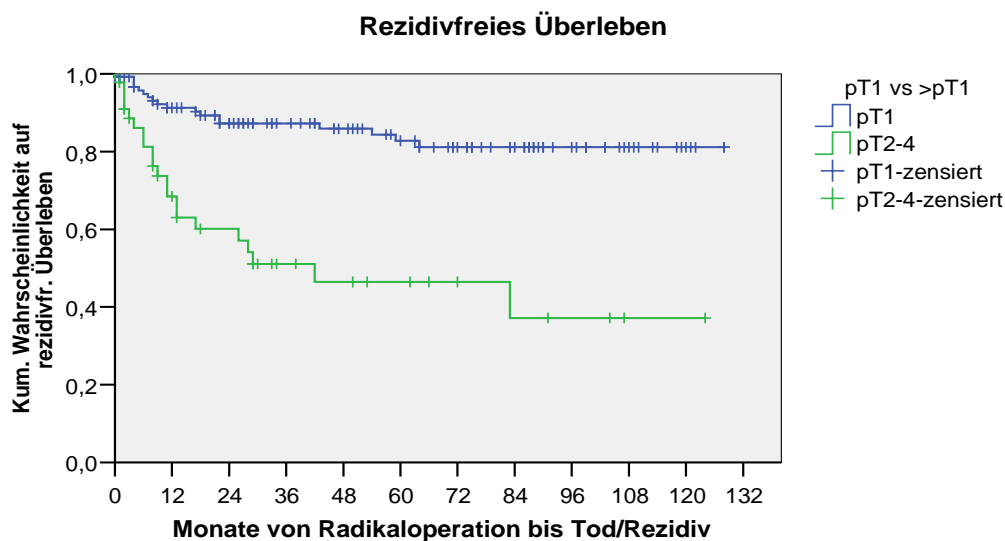


Diagramm 4-8: Rezidivfreies Überleben pT1 vs. pT2-4 nach Kaplan Meier (n=179)

Zusammenfassung der Fallverarbeitung rezidivfreies Überleben nach pT Stadium (n=179)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R *
pT1	133	18	91, 3 %	82, 8 %
pT2-4	46	21	68, 5 %	46, 5 %

J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p=0,0000005

4.3.3 Prognosefaktor Nodalstatus

Die Größe des Primärtumors zeigte sich als entscheidender Faktor für eine Lymphknotenbeteiligung. Mit zunehmender Tumorgöße stieg die Wahrscheinlichkeit für einen Lymphknotenbefall signifikant ($p=0,006$, Chi-Quadrat Test nach Pearson) an (Tab. 4-17).

Tabelle 4-17: Nodalstatus und pT Stadium (n=169)

pT- Stadium	n	Nodalstatus negativ (pN0)		Nodalstatus positiv (pN1)	
1a- 1b	123	109	89 %	14	11 %
2a- 2b	42	30	71 %	12	29 %
3a- 3b	1	-	-	1	100 %
4a- 4b	3	2	83 %	1	33 %

pT- Stadium	n	Nodalstatus negativ (pN0)		Nodalstatus positiv (pN1)	
1a1	7	6	86 %	1	14 %
1a2	4	4	100 %	-	-
1b1	76	71	93 %	5	7 %
1b2	25	17	68%	8	32 %
2a	15	13	87 %	2	13%
2b	25	15	60 %	10	40%

Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung hatten unabhängig von deren Lokalisation ein signifikant kürzeres rezidivfreies und Gesamtüberleben ($p=0,00000001$ und $p= 0,000000023$) (Diagramm 4-9 und 4-10).

Das Kollektiv der Patientinnen ohne Lymphonodektomie (Nx) setzt sich aus pT1a1 (n=9) und pT1b (n=1) Tumorstadien zusammen, sowie einer Patientin mit unvollständiger Krankenakte. Aufgrund des niedrigen Risikos der Lymphknotenmetastasen im pT1a1 Stadium wurde auf eine Lymphonodektomie verzichtet. Die Patientin mit dem pT1b Tumor (pT1b Nx M0; G2, Tumorpersistenz) verstarb am 24. postoperativen Tag an einem Ösophaguskarzinom.

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen im pN0 Kollektiv im Median bei 37 Monaten (Mittelwert: 48 +/- 39,5 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen im pN1 Kollektiv bei 20 Monaten (Mittelwert: 28 +/- 28,7 Monate; Range: 0-108 Monate) und im Nx Kollektiv im Median bei 26 Monaten (Mittelwert: 32 +/- 29,4 Monate; Range: 0-89 Monate).

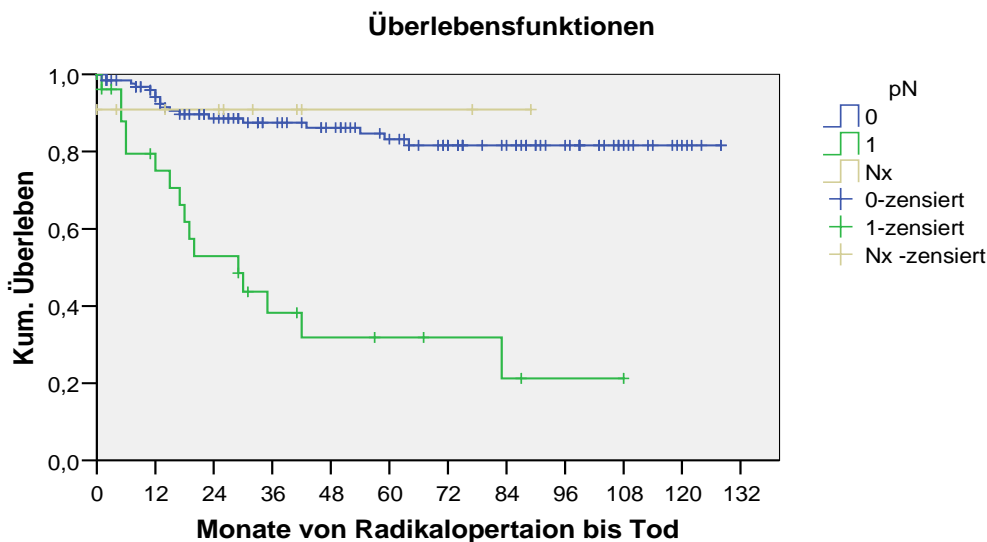


Diagramm 4-9: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Nodalstatus nach Kaplan Meier

Zusammenfassung der Fallverarbeitung Überlebenswahrscheinlichkeit n. Nodalstatus (n=182)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
Nodalstatus pN0	143	18	94,2 %	83,3 %
Nodalstatus pN1	28	16	75,1 %	31,9 %

Nodalstatus Nx*	11	1	90,9 %	90,9 %
------------------------	----	---	--------	--------

*J.ÜR:Jahres-Überlebensrate *eine Akte unvollständig; Log Rank p= 0,00000001

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen im pN0 Kollektiv im Median bei 37 Monaten (Mittelwert: 48 +/- 39,5 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen im pN1 Kollektiv bei 20 Monaten (Mittelwert: 28 +/- 28,7 Monate; Range: 0-108 Monate) und im Nx Kollektiv im Median bei 26 Monaten (Mittelwert: 32 +/- 29,4 Monate; Range: 0-89 Monate).

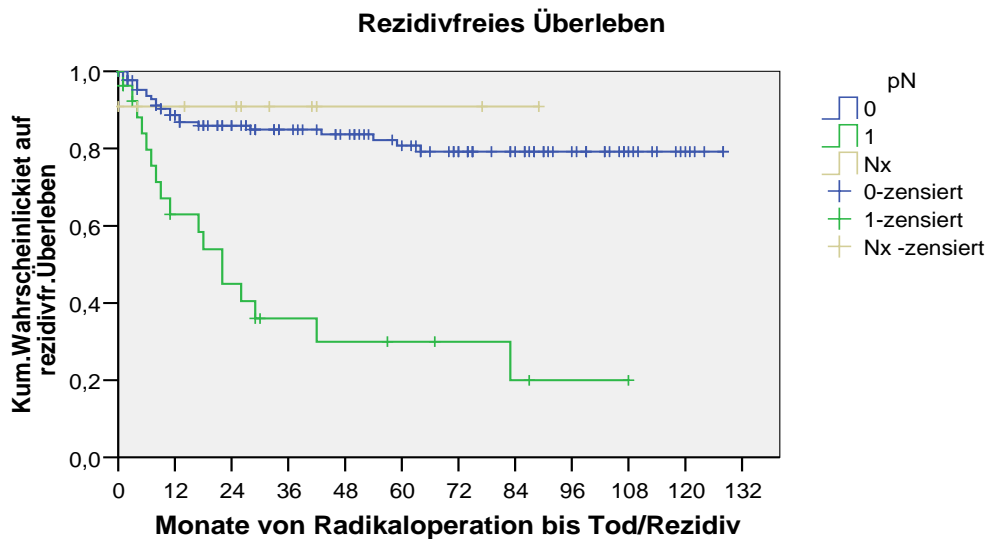


Diagramm 4-10: Rezidivfreies Überleben nach Nodalstatus nach Kaplan Meier

Zusammenfassung der Fallverarbeitung rezidivfreies Überleben nach Nodalstatus (n=182)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R *
Nodalstatus pN0	143	22	88,6 %	80,7 %
Nodalstatus pN1	28	17	62,9 %	30,0 %
Nodalstatus Nx	11	1	90,9 %	90,9 %

*J. RÜ-Rate: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank (Mantel-Cox) p= 0,000000023

Das Vorhandensein von 1, 2, 3 oder mehr positiven Lymphknoten unterschied sich nicht signifikant in der rezidivfreien- und Gesamtüberlebenszeit ($p=0,28$ und $p=0,307$). Ist nur einer der entnommenen Lymphknoten infiltriert ($n=10$), so sinken Überlebensrate und rezidivfreies Überleben signifikant im Vergleich zum pN0 Kollektiv ($n=143$) ($p=0,01$ und $p=0,02$).

Prognosefaktor paraaortale Lymphknoten

Das Vorhandensein von positiven paraaortalen Lymphknoten verminderte zusätzlich signifikant das rezidivfreie und Gesamtüberleben in der univariaten Analyse ($p=0,0000034$ und $p=0,0000016$) (Tabelle 4-18 und 4-19).

Tabelle 4-18: Überleben nach paraaortalen Lymphknotenstatus (n=182)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
positive paraaortale LK	5	5	40 %	0 %
negative paraaortale LK*	177	30	93 %	78 %

*J.-ÜR: Jahres-Überlebensrate *Patientinnen mit Nx sind im Kollektiv mit negativem paraaortalem Nodalstatus enthalten.

Tabelle 4-19: Rezidivfreiheit nach paraaortalen Lymphknotenstatus (n=182)

	n	Rezidiv/Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R
positive paraaortale LK	5	5	40 %	0 %
negative paraaortale	177	35	86 %	76 %

*J.-RÜ-R: Jahre-rezidivfreie-Überleben *Patientinnen mit Nx sind im Kollektiv mit negativem paraaortalem Nodalstatus enthalten.

Das Vorhandensein von positiven paraaortalen Lymphknoten zeigte sich (Chi-Quadrat nach Pearson $p=0,027$) abhängig vom pT-Stadium des Tumors. Mit zunehmender Tumorgöße stieg auch die Wahrscheinlichkeit eines paraaortalen Lymphknotenbefalles (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Vorkommen von positiven paraaortalen Lymphknoten n. Tumorstadium (n=179)

pT Stadium	n	paraaortale LK negativ		paraaortale LK positiv	
pT1	133	132	99%	1	0,8%
pT2	42	38	91%	4	10%
pT3	1	1	100%	0	-
pT4	3	3	67%	0	-

Allerdings muss bei der statistischen Interpretation auf die geringe Fallzahl von Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten geachtet werden (n=5). Aufgrund der geringen Fallzahl wurden keine weiteren Zusammenhänge zwischen dem paraaortalen Lymphknotenbefall und anderen Faktoren (z.B. Lymphangiogenese carcinomatosa oder Grading) untersucht.

4.3.4 Prognosefaktor Metastasenstatus

Aufgrund der geringen Zahl von Patientinnen mit Metastasen (n=4; 2%) und somit geringer Anzahl von Ereignissen (ein Todesfall und zwei Rezidive) konnte der Metastasenstatus in Hinblick auf Überleben und Rezidiv-

wahrscheinlichkeit statistisch nicht ausgewertet werden.

4.3.5 Prognosefaktor histologisches Grading

Aufgrund von der geringen Fallzahl mit histologischem Grading 1 (n=12) wurden die Gradingstufen G1 und G2 zusammengefasst. Untersucht wurden die Kollektive G1-G2 versus G3. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen mit G1-2 im Median bei 34 Monaten (Mittelwert: 48 +/- 39,9 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit G3 Tumoren bei 27 Monaten (Mittelwert: 39 +/- 36,3 Monate; Range: 0-128 Monate).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit oder dem rezidivfreien Überleben zwischen den Gruppen G1-2 und G3 (p=0,079 und p=0,057) (Diagramm 4-11 und 4-12).

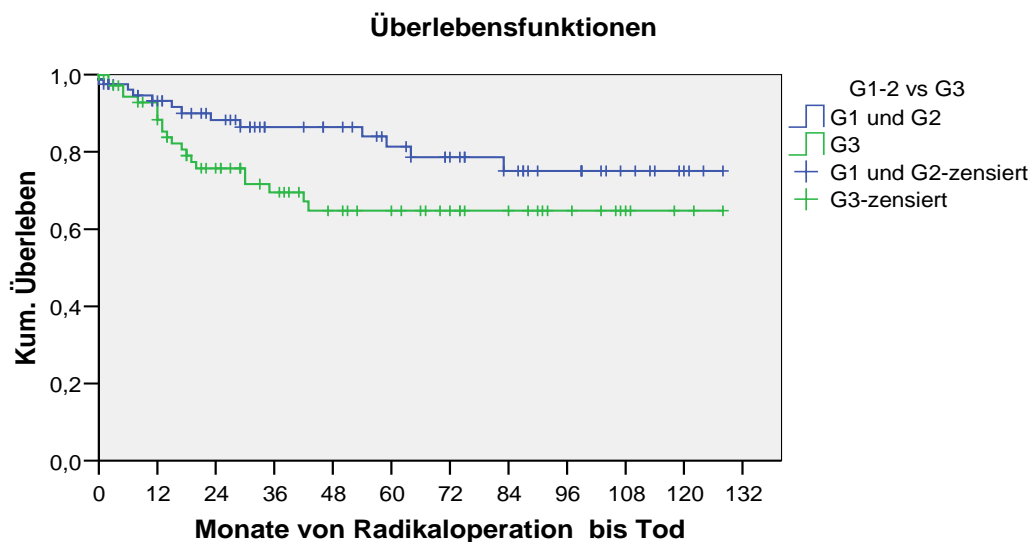


Diagramm 4-11: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Gradingstufen nach Kaplan Meier

Zusammenfassung d. Fallverarbeitung Überlebenswahrscheinlichkeit n. Gradingstufe (n=164)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
Grading G1- 2	83	13	93,2 %	81,2 %
Grading G3	81	21	88,3 %	64,7 %

*J.ÜR:Jahres-Überlebensrate; Log Rank p= 0,079

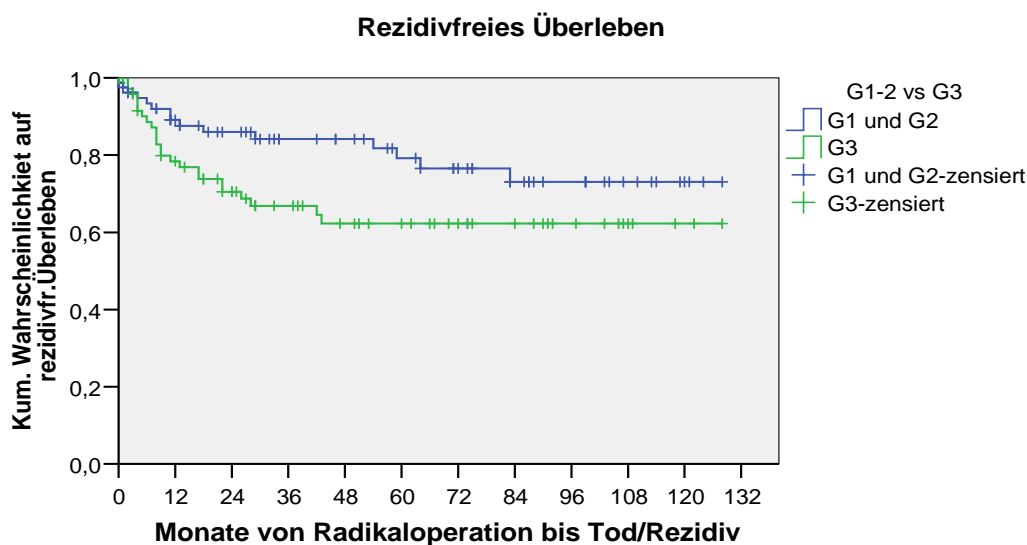


Diagramm 4-12: Rezidivfreies Überleben für Gradingstufen nach Kaplan Meier

Zusammenfassung der Fallverarbeitung rezidivfreies Überleben nach Gradingstufe (n=164)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R *
Grading G2	83	15	89,1 %	79,2 %
Grading G3	81	24	78,4 %	62,3 %

*J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,057$

4.3.6 Prognosefaktor histologischer Tumortyp

Der histologische Zelltyp des Tumors, wobei sich aufgrund der Fallzahlen auf Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome beschränkt wurde, zeigt statistisch keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie oder das Gesamtüberleben ($p=0,129$ und $p=0,238$) (Diagramm 4-13 und 4-14).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom im Median bei 29,5 Monaten (Mittelwert: $42 \pm 36,8$ Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit Adenokarzinom bei 48,5 Monaten (Mittelwert: $52 \pm 44,1$ Monate; Range: 0-128 Monate).

Überlebensfunktionen

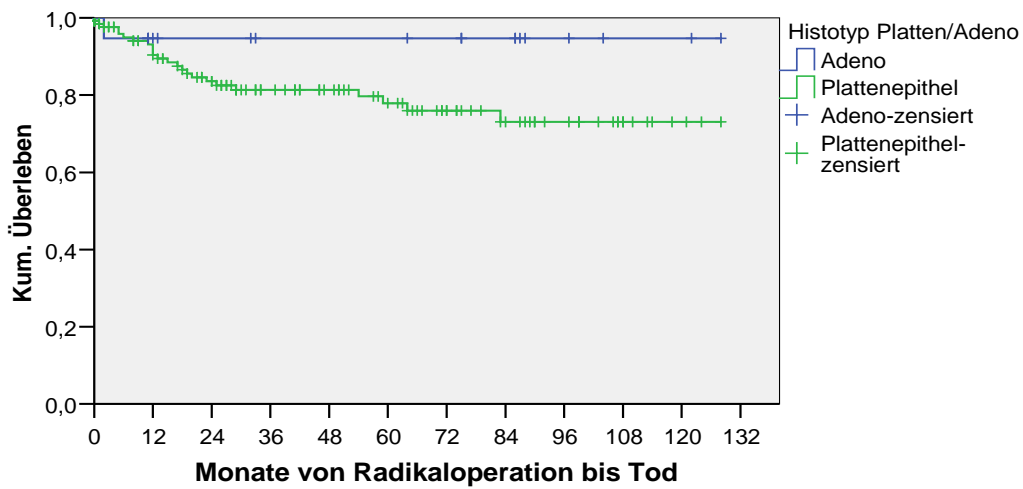


Diagramm 4-13: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Zelltyp nach Kaplan Meier

Überlebenswahrscheinlichkeit nach histologischen Zelltyp (n=158)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
Plattenepithelkarzinom	136	24	90,4 %	77,9 %
Adenokarzinom	22	1	94,7 %	94,7 %

*J.ÜR: Jahres-Überlebensrate; Log Rank p= 0,1

Rezidivfreies Überleben

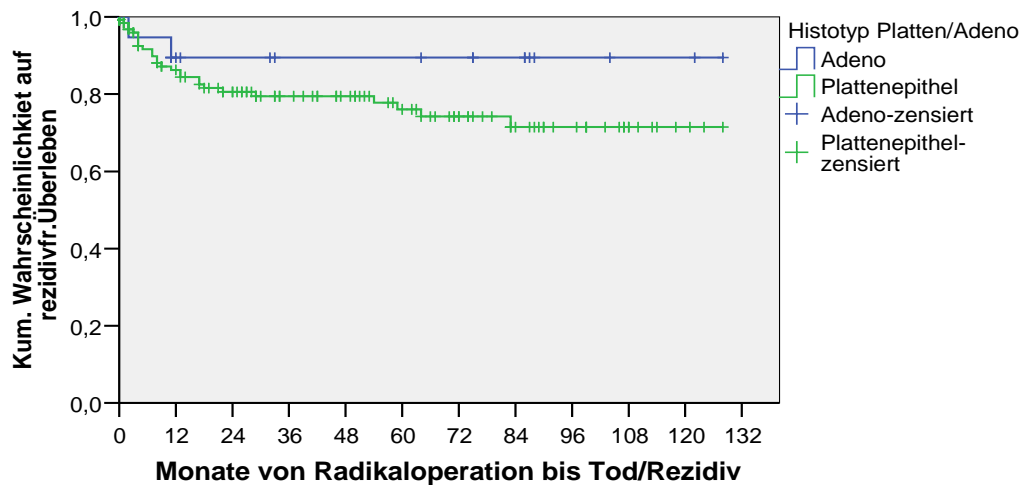


Diagramm 4-14: Rezidivfreies Überleben für Zelltyp nach Kaplan Meier

Rezidivfreies Überleben nach histologischen Zelltyp (n=158)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R *
Plattenepithel	136	27	86,3 %	76,1 %
Adeno	22	2	89,5 %	89,5 %

*J. RÜ-R: Jahre-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p= 0,2

4.3.7 Prognosefaktor Parametrienstatus

Zur Analyse als Prognosefaktor wurde der Parametrienstatus in "Frei" und "Infiltration/Invasion" klassifiziert. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen ohne Parametrieninvasion im Median bei 36 Monaten (Mittelwert: 47 +/- 38,8 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit einer Parametrieninvasion bei 17,5 Monaten (Mittelwert: 27 +/- 29,0 Monate; Range: 1-108 Monate).

Bei vorhandener Infiltration der Parametrium zeigte sich ein signifikant schlechteres Gesamt- ($p=0,0000000007$) und rezidivfreies Überleben ($p=0,00000000016$) (Diagramm 4-15 und 4-16).

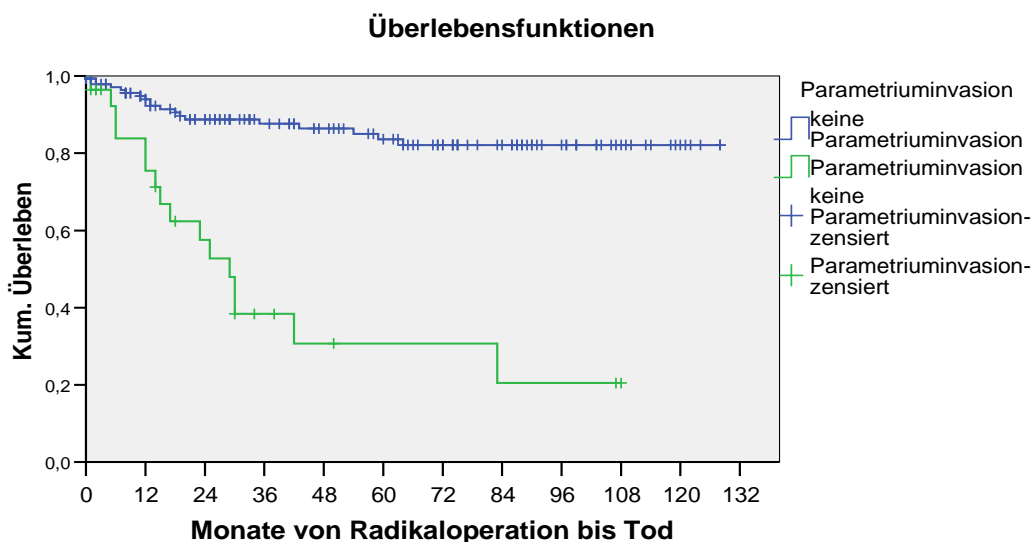


Diagramm 4-15: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Parametrienstatus n. Kaplan Meier

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Parametrieninvasion (n=182)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
Parametrien frei	154	19	99,4 %	83,6 %
Parametrieninvasion	28	16	75,5 %	30,7 %

*J.-ÜR: Jahres-Überlebensrate; Log Rank $p=0,0000000007$

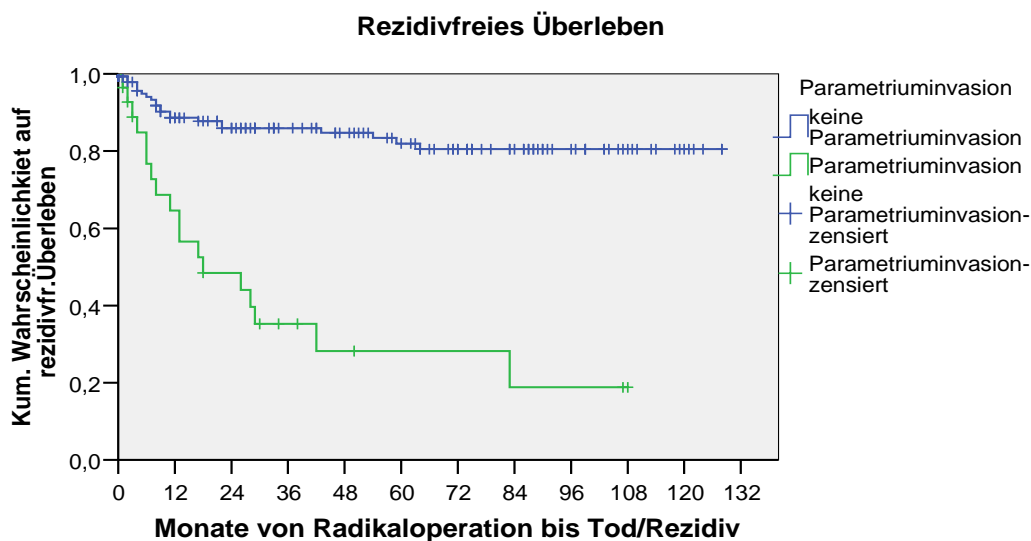


Diagramm 4-16: Rezidivfreies Überleben für Parametriuminvasion nach Kaplan Meier

Rezidivfreies Überleben nach Parametrieninfiltration (n=182)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R
Parametrien frei	154	22	88,6 %	82,0 %
Parametrieninvasion	28	18	64,6 %	28,2 %

*J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p= 0,00000000016

Betrachtet man den Einfluss der Parametriuminvasion auf den Lymphknotenbefall, so erkennt man einen signifikanten ($p=0,00000015$ Chi-Quadrat nach Pearson) Zusammenhang (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Parametriuminvasion und Nodalstatus (n= 171)

	Parametriuminvasion negativ		Parametriuminvasion positiv	
Nodal negativ	129	90 %	14	10 %
Nodal positiv	14	50 %	14	50 %
<i>Anzahl</i>	143		28	

Betrachtet man das Kollektiv mit positiven Parametriumbefall, so erkennt man keinen signifikanten ($p=0,608$) Unterschied in der Häufigkeit des rezidivfreiem Überleben zwischen den Gruppe mit einseitigem und beidseitigem Befall. Auch in Hinblick auf das Gesamtüberleben unterscheiden sich diese Gruppen nicht signifikant ($p=0,30$) voneinander.

4.3.8 Prognosefaktor Resektionsstatus

Die tumorfrei operierten Patientinnen (R0) wurden mit den Patientinnen, bei denen der Tumor nicht in sano reseziert wurde (R1 und R2), und den

Patientinnen mit unklarem Resektionsstatus (Rx) verglichen (Diagramm 4-17 und 4-18). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen mit einer R0 Resektion im Median bei 29,5 Monaten (Mittelwert: 42 +/- 35,9 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit einer R1/2 Resektion bei 6 Monaten (Mittelwert: 19 +/- 26,4 Monate; Range: 0-83 Monate) und bei Patientinnen mit Rx im Median bei 57 Monaten (Mittelwert: 53 +/- 42,7 Monate; Range: 0-128 Monate).

Es zeigte sich für die tumorfrei operierte Gruppe (R0) eine statistisch signifikant höhere Rezidivfreie- und Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit gegenüber der Gruppe mit mikroskopischen und makroskopischen Tumorrest (R1/2) ($p=0,000069$ und $p=0,00024$).

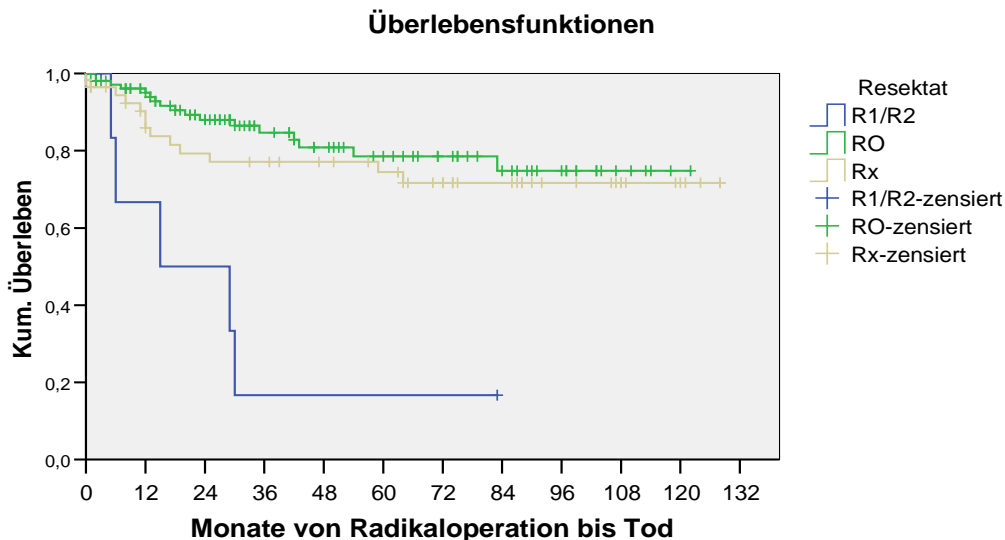


Diagramm 4-17: Kum.Überlebenswahrscheinlichkeit Resektionsergebnisse nach Kaplan Meier

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Resektion (n=182)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
R 0 Resektion	122	19	95,3 %	76,6 %
R1 /R2 Resektion	9	5	66,7 %	16,7 %
R x*	51	11	91,3 %	76,8 %

*J.ÜR:Jahres-Überlebensrate; Log Rank $p= 0,00024$

* fehlende Angaben (n=43); alleinige radikale Lymphonodektomie (n=2); unvollständige Akte (n=6)

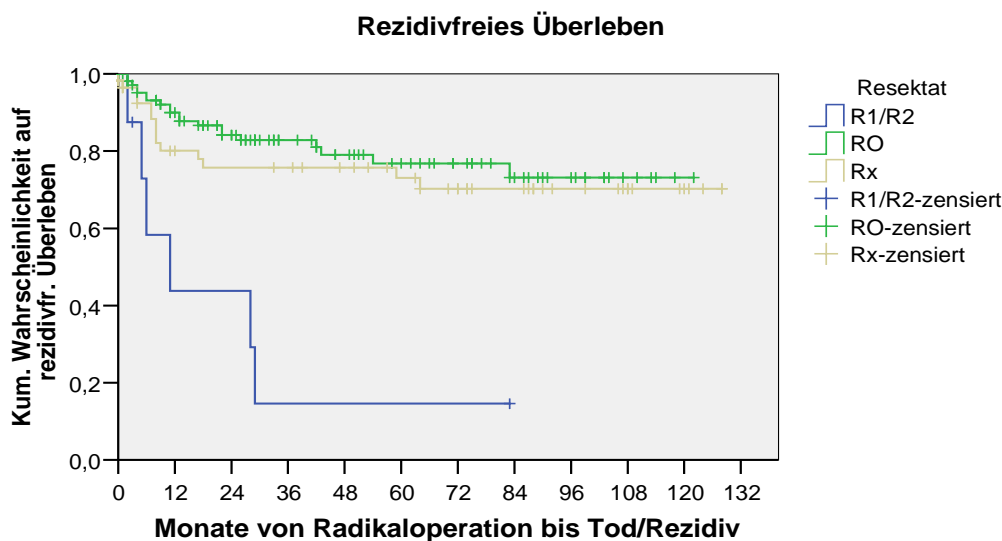


Diagramm 4-18: Rezidivfreiheit für Resektionsergebnisse nach Kaplan Meier

Rezidivfreiheit nach Resektion (n=182)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-R*	5 J. RÜ-R *
R0 Resektion	122	22	90,5 %	75,1 %
R1 / 2 Resektion	9	6	43,8 %	14,6 %
Rx Resektion	51	12	77,7 %	77,7 %

*J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p= 0,000069

Das Resektionsergebnis nach Operation hing dabei signifikant vom pT-Stadium ab (Chi-Quadrat nach Pearson p=0,00009), d.h. je größer der Primärtumor umso häufiger eine R1/R2 Resektion.

Aufgrund von der hohen prognostischen Wertigkeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2004) bei knappen Resektionsrändern (R1) eine adjuvante Radiochemotherapie (z.B. mit Cisplatin) (6). Von den 7% (9/131) der Kollektivpatientinnen (Radikaloperation) mit R1 bzw. R2 Resektion, wurde bei 89% (8/9) eine postoperative Therapie angeschlossen (3x Chemo; 3x Radio; 3x Radiochemo). Die Patientin ohne postoperativer Therapie (1/9) hatte ihre postoperative Therapie zum Abschluss der Datenerhebung noch nicht durchgeführt. (11.2005; 37 J.; sekundäre Wertheim Meigs nach Hysterektomie; pT1b1 pN1 (3/21) M0; R1; G3; SCC).

Die fünf Todesfälle der non sano resezierten Patientinnen (n=9) traten innerhalb der ersten 30 Monate nach Radikaloperation auf (Median:15 Monate; Mittelwert:17 +/- 12,1 Monate; Range: 5-30 M.).

4.3.9 Prognosefaktor Lymphangiominvasion

Bei der Analyse des Prognosefaktors Lymphangiominvasion wurde das Kollektiv in Lymphangiominvasion negativ (L0) und Lymphangiominvasion positiv (L1) eingeteilt (Diagramm 4-19 und 4-20).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen ohne Nachweis einer Lymphangiominvasion im Median bei 47 Monaten (Mittelwert: 50 +/- 38,9 Monate; Range: 0-120 Monate); bei Patientinnen mit Lymphangiominvasion nachweis bei 28,5 Monaten (Mittelwert: 38 +/- 29,6 Monate; Range: 2-103 Monate).

Die Infiltration der Tumorzellen in die Lymphspalten zeigte in der univariaten Analyse einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben der Patientinnen ($p=0,027$ und $p=0,007$).

Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lymphangiominvasion (n=127)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
Lymphangiominvasion negativ	91	11	96,2%	83,8%
Lymphangiominvasion positiv	36	10	85,9%	69,5%

*J.ÜR: Jahres-Überlebensrate; Log Rank $p=0,027$

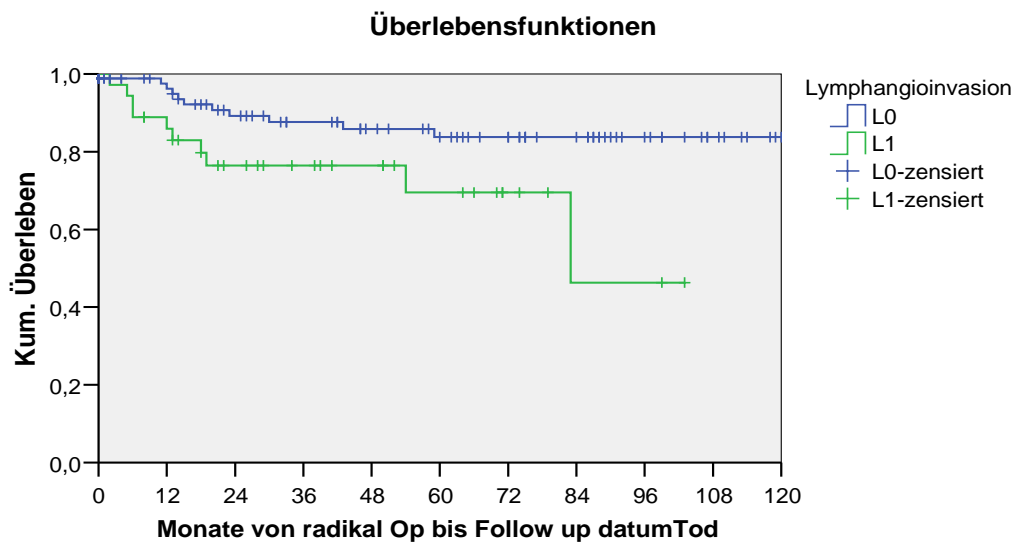


Diagramm 4-19: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Lymphinvasion nach Kaplan Meier

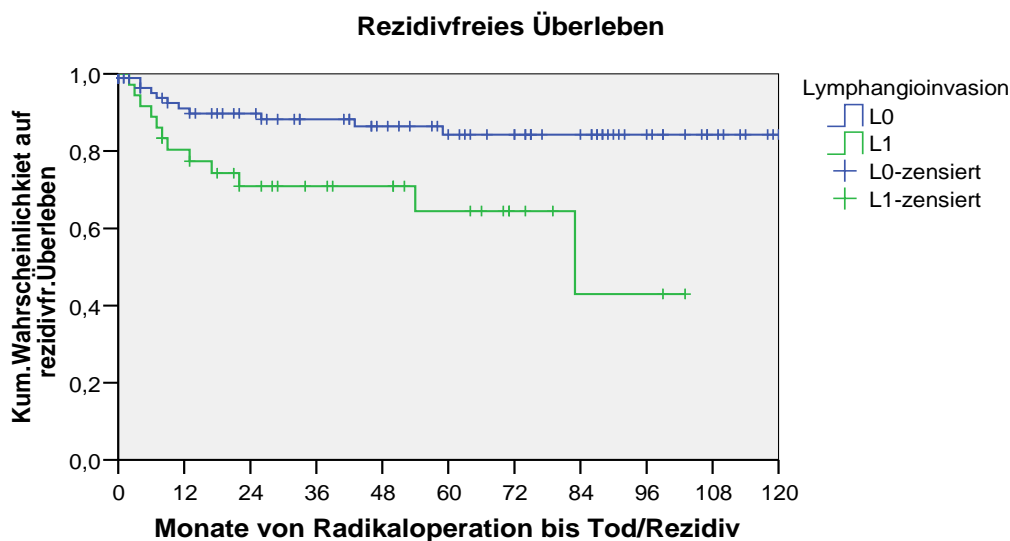


Diagramm 4-20: Rezidivfreies Überleben für Lymphinvasion nach Kaplan Meier

Rezidivfreies Überleben nach Lymphangi invasion (n=127)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J. RÜ-	5 J. RÜ-
Lymphangiosis negativ	91	11	91,1%	84,3%
Lymphangiosis positiv	36	12	80,4%	64,5%

*J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p= 0,007

4.3.10 Prognosefaktor prätherapeutische Tumormarker SCC-Ag

Untersucht wurde der Einfluss von präoperativ erhöhten SCC-Antigen Werten (>1,5 µg/l i.S.) auf die Überlebenswahrscheinlichkeit (Diagr. 4-21).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Radikaloperation lag bei Patientinnen mit SCC-Ag Werten in der Norm im Median bei 37 Monaten (Mittelwert: 46 +/- 37,7 Monate; Range: 0-128 Monate); bei Patientinnen mit erhöhten SCC-Ag Werten bei 27 Monaten (Mittelwert: 37 +/- 34,6 Monate; Range: 0-121 Monate).

Die Patientinnen mit erhöhtem SCC-Ag präoperativ hatten in der univariaten Analyse eine statistisch signifikant (p=0,020) schlechtere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, und auch das rezidivfreie Überleben war signifikant kürzer (p= 0,007) (Diagr. 4-22).

Überlebensfunktionen

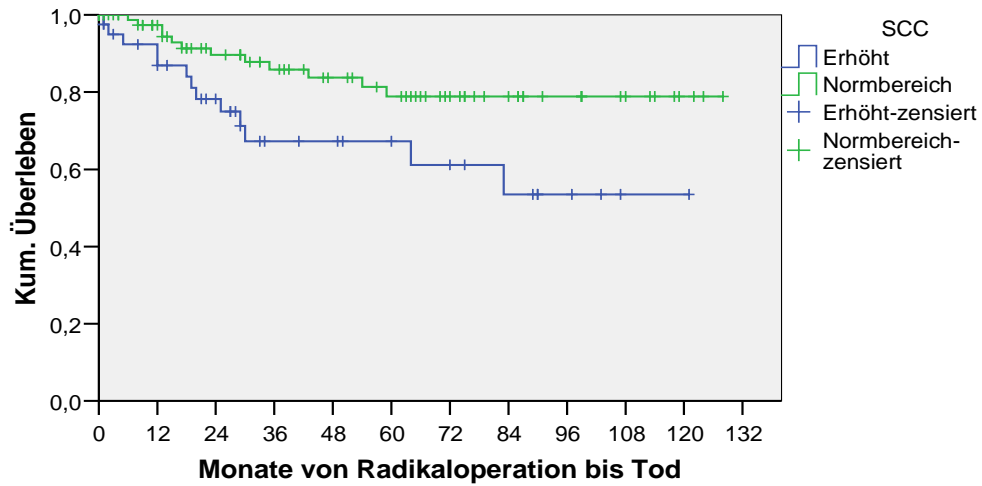


Diagramm 4-21: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für SCC-Ag nach Kaplan Meier

Überlebenswahrscheinlichkeit nach SCC-Ag Wert (n=131)

	n	Todesfälle	1 J.-ÜR*	5 J.-ÜR*
SCC-Ag Wert in Norm	87	12	97,3 %	78,9 %
SCC-Ag Wert erhöht	44	13	86,9 %	67,3 %

*J.ÜR:Jahres-Überlebensrate; Log Rank p= 0,02

Rezidivfreies Überleben

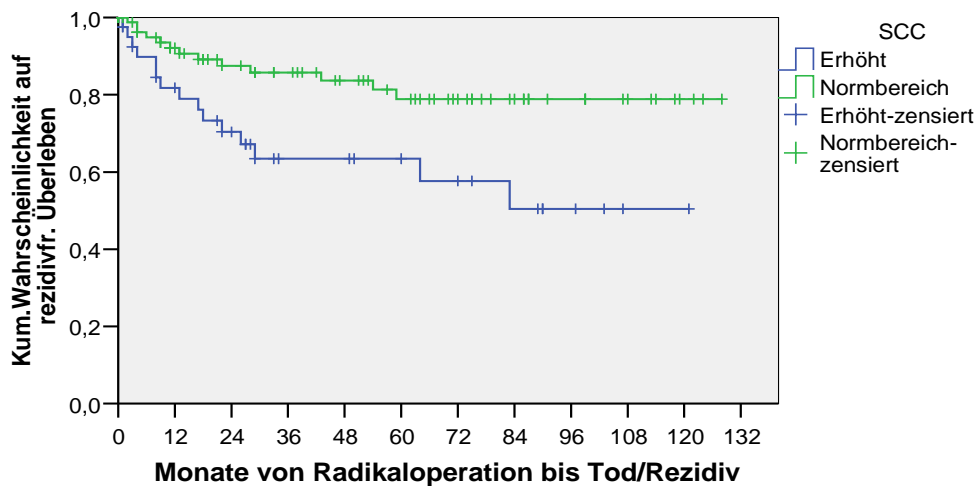


Diagramm 4-22: Rezidivfreiheit für SCC-Ag nach Kaplan Meier

Rezidivfreies Überleben nach SCC-Ag Wert (n=131)

	n	Rezidiv/ Todesfälle	1 J.RÜ-R*	5 J.RÜ-R*
SCC-Ag Wert in Norm	87	13	92,1 %	78,9 %
SCC-Ag Wert erhöht	44	15	81,8 %	63,5 %

*J. RÜ-R: Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate; Log Rank p= 0,007

Untersucht man den prozentualen Anteil erhöhter Serumwerte von SCC-Ag bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen, so bestätigt sich, dass erhöhte Werte vermehrt bei Plattenepithelkarzinomen anzutreffen sind ($p=0,194$) (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: SCC-Ag präoperativ in Abhängigkeit von dem histologischen Zelltyp (n=132)

	Plattenepithel		Adeno		Adenosquamös	
Normbereich	61	60 %	14	93 %	6	75 %
Erhöhte	41	40 %	1	7 %	2	25 %
<i>Gesamt</i>	102		15		8	

4.4 Multivariate Analyse der Prognosefaktoren

Zur Analyse des unabhängigen Einflusses der einzelnen Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und das rezidivfreie Überleben wurde eine multivariate Cox-Regressions Analyse (Prädiktionsmodell nach Cox; 1984) durchgeführt. Miteinbezogen wurde nur Variablen, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Prognose zeigten ($p < 0,05$).

Das Vorliegen von Abhängigkeiten zwischen den Kovariaten ist für die Berechnung der Statistiken nicht von Bedeutung, da diese bei der Berechnung in SPSS die vorgegebenen Toleranzgrenzen nicht überschreiten. Ein ph-Test hat ergeben, dass die ph Annahmen bei den zu prüfenden Kovariaten nicht verletzt sind.

Aufgrund der retrospektiven Analyse der Akten konnte nicht für jede Variable ein vollständiger Datensatz erhoben werden. In der vorliegenden Datenbasis traten daher fehlende Werte auf.

Die Ergebnisse sind aufgrund der Kollektivgröße ($n=182$) und der somit geringen Anzahl von Ereignissen (Todesfall bzw. Rezidiv) statistisch nicht übertragbar, können jedoch als richtungweisend angesehen werden.

Untersucht wurde der Einfluss folgender Variablen auf Überlebenswahrscheinlichkeit und Rezidivfreiheit: Stadium (pT1 vs. pT2-4); Alter der Patientinnen bei der Radikaloperation, Nodalstatus (pN0 vs. pN1), Lymphangiainvasion (L0 vs. L1), paraaortaler Lymphknotenstatus (negativ vs. positiv), Resektionsergebnis (R0 vs. R1/R2 vs. Rx), Parametrienstatus (frei vs. infiltriert) und der präoperative SCC-Ag Serumwert (erhöht vs. Norm vs. kein Wert).

Die Faktoren 'Histologischer Tumortyp' und 'histologischer Grading' hatten in der univariaten Analyse (Kaplan Meier) keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose gezeigt und wurden daher nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Auf eine weitergehende Analyse des Einflusses eines unbekanntem Nodalstatus (Nx) musste aufgrund des kleinen Teilkollektives ($n=10$ /kein Todesfall) verzichtet werden. Die Faktoren 'paraaortaler Nodalstatus' und 'Parametrieninfiltration' sind aufgrund der begrenzten Kollektivgröße nur eingeschränkt aussagekräftig.

4.4.1 Cox Regression für das Gesamtüberleben

In die Analyse des Gesamtüberlebens konnten insgesamt 108 Patientinnen eingeschlossen werden, von denen 15 innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstorben waren (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Auswertung der Fallverarbeitung

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis* (Tod)	19	10,4%
	Zensiert	87	47,8%
	Insgesamt	106	58,2%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	67	36,8%
	Fälle mit negativer Zeit	0	0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	9	4,9%
	Insgesamt	76	41,8%
		182	100%

* Abhängige Variable: Monate von Radikaloperation bis Tod bzw. Follow up

Der pathologische Nachweis positiver Lymphknoten (pN1) zeigte in der multivariaten Analyse als einzige Variable einen unabhängigen signifikanten Einfluss ($p=0,004$) auf das Gesamtüberleben. Ein positiver Nodalstatus (pN1) senkte die Überlebenszeit um den Faktor 5,7.

Weitere Prädiktoren konnten in der vorliegenden Datenbasis nicht als statistisch signifikant bestätigt werden (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Coxregression Tod

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)
pT1 vs. pT2-4	,568	,834	,464	1	,496	1,765
Nodalstatus	1,745	,598	8,523	1	,004	5,724
Parametrienstatus	,894	,924	,936	1	,333	2,445
Lymphangiosis	,530	,527	1,012	1	,314	1,699
Paraaortale LK	,936	1,433	,427	1	,513	2,551
Resektat			,019	1	,891	
Resektat (2)	-,082	,595	,019	1	,891	,922
Alter bei Operation	,003	,022	,019	1	,891	1,003
SCC präoperativ			,906	2	,636	
SCC präoperativ (1)	-,377	,700	,290	1	,590	,686
SCC präoperativ (2)	,417	,703	,535	1	,553	1,518

4.4.2 Cox Regression für das rezidivfreie Überleben

In die Analyse des rezidivfreien Überlebens konnten insgesamt 106 Patientinnen aufgenommen werden, von denen 21 innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstarben oder an einem Rezidiv erkrankten (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Auswertung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis* (Rezidiv oder Tod)	21	11,5%
	Zensiert	85	46,7%
	Insgesamt	106	58,2%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	67	36,8%
	Fälle mit negativer Zeit	0	,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	9	4,9%
	Insgesamt	76	41,8%
Insgesamt		182	100%

* Abhängige Variable: Monate von Radikaloperation bis Rezidiv oder Tod

Auch hier war der Nodalstatus der einzige unabhängige Prognostische Faktor für ($p=0,003$) das rezidivfreie Überleben. Ein positiver Lymphknotenstatus erhöht das Risiko an ein Rezidiv zu erleiden oder vorzeitig zu versterben, um den Faktor 4,9. Ein unabhängiger Einfluss der anderen Variablen auf das rezidivfreie Überleben war nicht nachweisbar (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-26: Coxregression rezidivfreies Überleben

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)
pT1 vs. pT2-4	,411	,813	,255	1	,614	1,508
Nodalstatus	1,606	,545	8,677	1	,003	4,985
Parametrienstatus	,921	,911	1,023	1	,312	2,512
Lymphangiosis	,572	,506	1,277	1	,258	1,772
Paraaortale LK	,129	1,372	,00	1	,925	1,137
Resektat			,061	1	,805	
Resektat (2)	-,147	,596	,061	1	,805	,864
Alter bei Operation	,015	,021	,527	1	,468	1,015
SCC präoperativ			,348	2	,840	
SCC präoperativ (1)	,023	,646	,001	1	,972	1,023
SCC präoperativ (2)	,399	,704	,321	1	,571	1,491

4.5 Prätherapeutisches Staging (CT, MRT und klinisch)

Ziel war die Beurteilung des Stellenwertes der klinischen Untersuchung, der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT) zur prätherapeutischen Festlegung des FIGO Stadiums bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom und andererseits des Stellenwertes von CT und NMR zum Nachweis von pelvinen und paraaortalen Lymphknotenmetastasen. Die präoperativen Stagingbefunde wurden dem postoperativen histologischen Befunden gegenübergestellt. Untersucht wurde die Sensitivität und Spezifität der präoperativen bildgebenden Verfahren MRT, CT und der klinischen FIGO-Einstufung. Das hier betrachtete Kollektiv setzt sich aus 190 Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom zusammen, welche im UKE zwischen den Jahren 1995-2005 eine primäre Operation erhielten. Bei 182 Frauen wurde eine Radikaloperation durchgeführt, bei acht Frauen fand keine Radikaloperation statt. Diese acht Frauen sind nur für die Analyse der Stagingverfahren mitberücksichtigt worden.

4.5.1 Stadieneinteilung

Staging nach FIGO

Aus den schriftlichen Ergebnissen der Narkoseuntersuchung konnte für 83% der Patientinnen (n=157) ein FIGO-Stadium ermittelt werden (Tab. 4-27). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen wurde bei der Primäruntersuchung ein FIGO Stadium I diagnostiziert.

Tabelle 4-27: Präoperative FIGO-Klassifikation versus postoperative pT-Einteilung (n=157)

		postoperatives pT-Stadium			
		pT1	pT2	pT3	pT4
FIGO Klassifikation	I	93 82% von pT1	12 32% von pT2	-	1 20% von pT4
	II	19 17% von pT1	24 65% von pT2	-	3 60% von pT4
	III	1 1% von pT1	1 3% von pT2	1 50% von pT3	-
	IV	-	-	1 50% von pT3	1 20% von pT4
Gesamt		113	37	2	5

Die FIGO-Klassifizierung der Tumore stimmte in 76% (119/157) mit der postoperativen pT-Stadieneinteilung überein. In 14% (22/157) der Fälle wurde

das Stadium überschätzt, in 10% (16/157) der Fälle wurde der Tumor präoperativ zu niedrig eingestuft.

Zwischen den Ergebnissen der FIGO-Klassifikation und dem postoperativen pT- Stadium bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,000$ Chi-Quadrat nach Pearson).

Tabelle 4-28 zeigt Sensitivität und Spezifität der FIGO-Klassifikation nach pT- Stadium. Für das Stadium pT3 wurden keine Werte errechnet, da das Teilkollektiv nur aus zwei Frauen besteht (2/157).

Tabelle 4-28: Sensitivität und Spezifität der FIGO-Einteilung (n= 157) gegen pT- Stadium

pT	Sensitivität	Spezifität	pos. prä.Wert	neg. prä.Wert
1a- 1b	82 %	70 %	88 %	61 %
2a- 2b	65 %	82 %	52 %	88 %
3a- 3b	-	-	-	-
4a- 4b	20 %	99 %	50 %	99 %

pos. prä.Wert = positiver prädikativer Wert, neg. prä. Wert = negativer prädikativer Wert

MRT Kollektivbeschreibung

Die MRT Untersuchung wurde in den Jahren 1995 bis 2005 insgesamt bei 41 Patientinnen (41/190 Patientinnen; 22%) zur der präoperativen Diagnostik des Zervixkarzinoms durchgeführt. Elf Frauen erhielten sowohl eine Magnetresonanztomographie als auch eine Computertomographie.

Das mediane Alter der Frauen bei Operation lag bei 43 Jahren (Mittelwert: 44,9 +/- 10,9 Jahre; Range: 25-72 Jahre). Die klinischen FIGO-Stadien der 41 Patientinnen waren FIGO 1 (n=20/ 49%), FIGO 2 (n=16/ 39%) und jeweils einmal FIGO 3 und FIGO 4 (je 2%). Eine neoadjuvante Chemotherapie wurde bei vier Frauen durchgeführt (10%). Histologisch ergaben sich 66% Plattenepithelkarzinome (n=27), 10% Adenokarzinome (n=4) und 17% adenosquamöse Karzinome (n=7).

Die postoperative Stadieneinteilung ergab bei 25 Patientinnen einen pT1 Tumor (61%), bei 13 Patientinnen einen pT2 Tumor (32%), und drei pT4 Tumore (7%). 76% der Patientinnen waren nodalnegativ (n=31), bei 24% konnte postoperativ ein positiver Lymphknoten diagnostiziert werden (n=10).

Nur 10% der untersuchten Patientinnen (4/41) wiesen auch Fernmetastasen auf. Die restlichen 37 Frauen (90%) waren metastasenfrem (37/41). Mikroskopisch konnte bei 7 Präparaten (17%) eine Lymphangiainvasion

nachgewiesen werden (Lymphangiainvasion negativ: 22 Pat. /53%).

Die operativen Therapiemethoden verteilten sich in 36 Wertheim-Meigs Operationen, eine einfache abdominale Hysterektomie und zwei vordere Exenterationen.

Die Hälfte der Frauen 49% (n=20) erhielten eine postoperative adjuvante Therapie (Chemo-; n=3; Radio-; n=11; Radiochemotherapie n=6).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum des Kollektives betrug 30 Monate (Mittelwert: 39 +/- 41,2 Monate; Range: 0-128 Monate). Im MRT Kollektiv trat bei 27% der Frauen ein Rezidiv auf (n=11), und 29% verstarben (n=12) innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes.

Untersucht wurde die korrekte präoperative Einschätzung des Tumorstadiums in der MRT Untersuchung des Primärtumors (n=41). Es ergibt sich für das MRT insgesamt eine Detektionsrate von 95% für den Primärtumor (39/41). In 2 Fällen konnte mittels MRT kein Primärtumor nachvollzogen werden.

Zu beachten ist eine pT1 Patientin dessen MRT Staging ein Stadium T4 ergab und vice versa. Für das Tumorstadium pT3 liegen keine MRT Befunde vor. MRT Untersuchungen bei denen keine Raumforderungen erkannt werden konnten, sind in der Tabelle unter „keine RF“ aufgeführt (Tab. 4-29).

Tabelle 4-29: Präoperative MRT Einschätzungen versus postoperative pT-Einteilung (n=41)

		postoperatives pT- Stadium		
		pT1	pT2	pT4
MRT	T1	12 48% von pT1	4 31% von pT2	1 33% von pT4
	T2	10 40% von pT1	6 46% von pT2	1 33% von pT4
	T3	-	1 8% von pT2	-
	T4	1 4% von pT1	2 15% von pT2	1 33% von pT4
	k.RF*	2 8% von pT1	-	-
Gesamt		25	13	3

*Keine RF: keine Raumforderung sichtbar

Bei 46% der MRT Befunde (19/41) wurde die Tumorausdehnung korrekt erkannt und somit ein richtiges Stadium vorausgesagt. Bei 20% der Befunde (8/41) wurde das Stadium unterschätzt, bei 34% überschätzt (14/41).

Zwischen den Ergebnissen der MRT Untersuchung und dem postoperativen pT-Stadium bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,54$ Chi-Quadrat nach Pearson).

Dargestellt ist Sensitivität und Spezifität des MRT nach Stadien (Tab. 4-30).

Tabelle 4-30: Sensitivität und Spezifität der pT-Stadieneinteilung im MRT (n= 41)

pT	Sensitivität	Spezifität	pos. prä.Wert*	neg. prä.Wert*
1a- 1b	48 %	69 %	71 %	46 %
2a- 2b	46 %	61 %	35 %	71 %
3a- 3b	-	-	-	-
4a- 4b	33 %	92 %	25 %	95 %

*pos. prä.Wert = positiver prädikativer Wert, neg. prä.Wert = negativer prädikativer Wert

CT Kollektivbeschreibung

Eine CT Untersuchung wurde in den Jahren 1995 bis 2004 insgesamt 35-mal (35/190 Patientinnen; 18%) zur präoperativen Diagnostik des Zervixkarzinoms durchgeführt. Das mediane Alter der Frauen bei Operation lag bei 45 Jahren (Mittelwert: 47 +/- 12,9 Jahre; Range: 31-86 Jahre). Die klinische präoperative FIGO-Klassifikation der 35 Patientinnen teilte sich in FIGO 1: 37% (n=13), FIGO 2: 46% (n=16), FIGO 3: 6% (n=2) und FIGO 4: 3% (n=1) auf. Bei zwei Patientinnen konnte retrospektiv kein eindeutiges präoperatives FIGO-Stadium ermittelt werden (6%).

89% der Patientinnen (n=31) erhielten keine neoadjuvante Therapie. Eine Patientin (3%) erhielt eine präoperative Radiotherapie, drei Patientinnen (9%) eine neoadjuvante Chemotherapie. Bei 29 Frauen wurde eine Wertheim-Meigs Operation durchgeführt (29/35). Zusätzlich wurden zwei einfache abdominale Hysterektomien (6%), zwei Operationen nach Schauta (6%) und eine vordere Exenteration (3%) durchgeführt. Histologisch befanden sich 22 Patientinnen (63%) im Stadium pT1, 11 Patientinnen (31%) in pT2, eine im Stadium pT3 (3%) und eine Patientin im Stadium pT4 (3%). Ein negativer Nodalstatus konnte bei 69% des Kollektives (n=24) diagnostiziert werden. Bei 10 Frauen (29%) konnten perioperativ Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Fernmetastasen wurden bei zwei Patientinnen (6%) nachgewiesen. Die restlichen 32 Patientinnen (91%) waren zum Zeitpunkt der Operation metastasenfrei. Histologisch wurden 24 Plattenepithelkarzinome (69%), sieben

adenosquamöse Karzinome (20%), zwei muccoepidermoide Karzinome (6%), ein Sarkom (3%) und ein Müller'scher Misch tumor (3%) diagnostiziert.

Überwiegend waren die Tumoren schlecht differenziert G2 (n=12 / 34%) und G3 (n=21 / 60%). Lymphangiosis carcinomatosa konnte mikroskopisch bei 17 Patientinnen (49%) festgestellt werden. Eine postoperative Therapie erhielten 18 Patientinnen (52%) (Chemo-; n=2; Radio-; n=11; Radiochemotherapie n=5). Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug in diesem Kollektiv 39,5 Monate (Mittelwert: 51,5 +/- 38 Monate; Range: 1-124 Monate). Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes verstarben zwölf Frauen (34%). Bei zehn Frauen wurde innerhalb des Zeitraumes ein Rezidiv diagnostiziert (29%).

Untersucht wurde die diagnostische Genauigkeit der CT Untersuchung beim Staging des Zervixkarzinoms (n=35). Auch hier veranschaulicht die Tabelle (Tab. 4-31) die zum Teil erheblichen Fehleinschätzungen des Primärtumors im Rahmen der CT Befunde. In drei Fällen war keine Raumforderung (RF) sichtbar. Somit ergibt sich für das CT eine Detektionsrate für den Primärtumor von 91%.

Tabelle 4-31: Präoperative CT Einschätzungen versus postoperative pT-Einteilung (n=35)

		postoperatives pT-Stadium			
		pT1	pT2	pT3	pT4
CT	T1	9 41% von pT1	5 46% von pT2	0	1 100% von pT4
	T2	7 32% von pT1	3 27% von pT2	1 100% von pT3	0
	T3	1 5% von pT1	0	0	0
	T4	3 14% von pT1	2 18% von pT2	0	0
	k.RF*	2 9% von pT1	19% von pT2	-	-
Gesamt		22	11	1	1

*keine RF: keine Raumforderung sichtbar

Eine korrekte Einschätzung des Primärtumors wurde in 34% (12/35) der CT Untersuchungen vorgenommen, eine Unterschätzung in 29% (10/35) und eine Überschätzung der Tumorausdehnung in 37% (13/35) der Fälle. Für die Stadien T3 und 4 wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n=1) keine Werte berechnet. Zwischen den Ergebnissen der CT Untersuchung und dem

postoperativen pT-Stadium bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,97$ Chi-Quadrat nach Pearson).

Sensitivität und Spezifität des Verfahrens sind in Tabelle 4-32 angezeigt.

Tabelle-4-32: Sensitivität und Spezifität der pT-Stadieneinteilung im CT (n=35)

pT	Sensitivität	Spezifität	pos. prä.Wert*	neg. prä.Wert*
1a- 1b	41 %	54 %	60 %	35 %
2a- 2b	27 %	67 %	27 %	67 %
3a- 3b	-	-	-	-
4a- 4b	-	-	-	-

*pos. prä.Wert = positiver prädikativer Wert, *neg. prä.Wert = negativer prädikativer Wert

CT und MRT im Vergleich

Um die Güte von CT und die MRT in der präoperativen Beurteilung des Primärtumors im Vergleich bewerten zu können wurde die durchschnittliche Sensitivität und Spezifität aller Stadien gegenübergestellt (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Sensitivität, Spezifität CT/ MRT bzg. Übereinstimmung mit pT-Stadium

	n	Sensitivität	Spezifität
MRT	41	42 %	74 %
CT	35	55 %	88 %

4.5.2 Nodalstatus

Für die Beurteilung des Nodalstatus in MRT und CT wurden die Befunde gesondert mit den postoperativen histopathologischen Ergebnissen verglichen. Im postoperativen histologischen Befund fanden sich bei 17% (33/190) der Patientinnen Lymphknotenmetastasen. Dabei waren in 76% der Fälle nur die pelvinen Lymphknoten betroffen (25/33). Bei 24% fanden sich zusätzlich auch paraaortal Lymphknotenmetastasen (8/33).

Wie allgemein gebräuchlich wurde von den Radiologen bei der bildgebenden Beurteilung der Lymphknoten ein Cut-off Wert von 1 cm für potenziell suspekter Knoten verwendet.

Die untenstehende Tabelle gibt die Voraussagekraft der Computertomographie bezüglich des Lymphknotenstatus bei Zervixkarzinomen in unserem Kollektiv wieder. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergab eine nicht signifikante Korrelation ($p=0,13$) zwischen CT Befund und postoperativem Ergebnis. Bei

67% der Patientinnen mit positivem Nodalstatus (pN1) wurden im CT präoperativ keine auffälligen Lymphknoten befundet (8/12). Nur ein Drittel der nodalpositiven Patientinnen hatten präoperativ suspekta Lymphknoten im CT (4/12) (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Nodalstatus in der Computertomographieuntersuchung (n=36)

CT Befund	pN1: LK positiv		pN0: LK negativ		n
suspekt LK	4	33%	3	13%	7
unauffälligen LK	8	67%	21	88%	29
<i>Anzahl</i>	<i>12 pN1 Patientinnen</i>		<i>24 pN0 Patientinnen</i>		<i>36</i>

In der untenstehende Tabelle (Tabelle 4-35) wurde dieselbe Fragestellung auf die Güte der Lymphknotenbeurteilung durch Magnetresonanztomographie angewendet. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson ergab auch hier eine nicht signifikante Korrelation ($p=0,13$).

Bei einem Drittel der nodalpositiven Patientinnen wurden suspekta Lymphknoten im MRT diagnostiziert (3/10), bei den übrigen 70% der nodalpositiven Frauen stellten sich die Lymphknoten im MRT unauffällig dar (7/10).

Tabelle 4-35: Nodalstatus in der Magnetresonanztomographieuntersuchung (n=39)

MRT Befund	pN1: LK positiv		pN0: LK negativ		n
suspekt LK	3	30%	3	10%	6
unauffälligen LK	7	70%	26	90%	33
<i>Anzahl</i>	<i>10 pN1 Patientinnen</i>		<i>29 pN0 Patientinnen</i>		<i>39</i>

Dargestellt ist die zusammengefasste Sensitivität und Spezifität der Lymphknotenbeurteilung der präoperativen MRT und CT Untersuchung (Tab. 4-36).

Tabelle 4-36: Sensitivität und Spezifität für Nodalstatus von MRT (n=39) und CT (n=36)

	Sensitivität	Spezifität	pos. prä.Wert	neg. prä.Wert
MRT	30 %	90 %	50 %	79 %
CT	33 %	88 %	57 %	72 %

Deutlich wird die vergleichbar schlechte Sensitivität (30% vs. 33%) der beiden bildgebenden Untersuchungen für die Lymphknotenbeurteilung bei den untersuchten Zervixkarzinompatientinnen.

5 Diskussion

Diese retrospektive Analyse befasst sich mit Prognosefaktoren und diagnostischen Verfahren bei 190 Patientinnen, die wegen eines primären Zervixkarzinoms zwischen 1995 und 2005 am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf operiert wurden.

Die zwei Fragestellungen,- Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms und prädiktiver Wert von präoperativen Stagingverfahren,- werden unabhängig voneinander behandelt.

Die statistische Auswertung der Prognosefaktoren und ihres Einflusses auf Überlebenszeit und Rezidivfreiheit beschränkte sich auf das Teilkollektiv mit Radikaloperation (n=182).

In unserem Kollektiv wurde bei der Mehrzahl der Patientinnen ein pT1 Stadium (n=133) diagnostiziert (pT2: 42; pT3: 1; pT4: 3) und 143 Frauen wiesen einen negativen Nodalstatus auf (pN1: 28; Nx: 11). Im Kollektiv mit Radikaloperation kam es bei 15% der Patientinnen (27/182 Frauen) zu einem Rezidiv, welches im Median neun Monate nach der Radikaloperation diagnostiziert wurde.

Die 2-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate in allen Stadien betrug 80%. 2004 veröffentlichte Steed et al. in Kanada eine Studie (n=205, FIGO IA/IB, rad. abd. HE/ LARVH) welche eine 2-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 94% angab [74]. Die im Vergleich geringe Zahl der Rezidive ist durch seine Beschränkung auf Patientinnen mit Zervixkarzinomen im Stadium FIGO I gut zu erklären. Betrachtet man die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 73% in unserem Kollektiv, so findet man in der Literatur ähnliche Ergebnisse. In den Studien von Hellebrekers et al. (2000) und Tay et al. (1998) stellte sich eine 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 75% (n=294, FIGO I-IIA, rad. HE u. pel. Lymphadenektomie) und 78% (n=87, FIGO IB-IIA, Wertheim-OP) dar [44, 52, 75].

Untersucht wurde unser Kollektiv (n=182) u.a. mit der Fragestellung der Rezidivlokalisierung (n=27 Rezidive). Siebenundsechzig Prozent der Rezidive (14/27) in unserem Kollektiv waren lokal (22%:hepatisch; 14%:pulmonal; 4%:ossär). Für ein Rezidiv konnte retrospektiv die Lokalisation nicht mehr eruiert werden.

In der Literatur zeigen sich ähnliche Ergebnisse, wie die Studienergebnisse von Tay et al. (1998) und Gadducci et al. (1995) verdeutlichen, in denen 63,2% und 60,7% der Rezidive lokal auftraten [52, 76].

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in unserem Kollektiv (n=182) bei 75%.

Die Studie von Michalas et al. (2002) ergab eine 5-Jahres-Überlebensrate von 88,7% (n=435, FIGO IA-IIA, rad. Hysterektomie) [77]. Andere Studien (Hellebrekers et al. 2000; n=294, FIGO I-IIA, rad. HE u. pel. Lymphonodektomie) ergeben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 83% [44]. Beim Vergleich der Überlebensraten unseres Kollektives mit den in der Literatur publizierten Daten ist allerdings einschränkend zu beachten, dass in unser Kollektiv im Gegensatz zu den oben genannten Studien auch Frauen mit Karzinomen im Stadium pT2b, pT3 und pT4 eingeschlossen wurden.

Im Folgenden wird auf die untersuchten Prognosefaktoren und ihrem Einfluss auf das Überleben der Patientinnen einzeln eingegangen:

Stadium

Größe und Ausdehnung des Primärtumors (pT-Stadium) sind beim Zervixkarzinom anerkannte Prognosefaktoren sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse bezüglich Gesamt- und rezidivfreien Überleben [4, 29, 40, 41].

Um trotz der Kollektivgröße aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wurde die Überlebensrate in dem hier analysierten Kollektiv lediglich für pT1 versus pT2-4 errechnet (n=133 und 46). In der univariaten Analyse zeigte sich ein hoch signifikanter Einfluss des Stadiums auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (p=0,000037; pT1: 83% vs. pT2-4: 52%) und die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate (p=0,00000053; pT1: 83% u. pT2-4: 47%).

Ähnliche Ergebnisse finden sich auch in der retrospektiven Studie von Hänsgen et al. (2005), welche einen signifikanten univariaten Einfluss des pT-Stadiums auf die 5-Jahres-Überlebensrate zeigen (p< 0,01; pT1: 61% vs. pT2: 76%) konnte [42].

Eine von Volterrani et al. (1979) veröffentlichte Studie mit 341 Patientinnen zeigte eine 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 72,5% für das Stadium pT1b und von 63,8% für das Stadium pT2 (FIGO I-IV, rad. OP u/o. RT) [43].

Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Zahlen im eigenen Kollektiv für die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate ($p=0,00000053$; pT1: 83% u. pT2-4: 47%), so erklärt sich die deutlich niedrigere 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate des pT2-4 Kollektives (47%) in unserer Analyse durch die Hinzunahme der Patientinnen mit Karzinomen im Stadium pT3 und pT4. Auch die im Vergleich bessere Überlebensrate für das Stadium pT1 ist durch Hinzunahme der Patientinnen mit pT1a Tumoren in unserer Auswertung nachvollziehbar (83% vs. 72,5%).

In der multivariaten Analyse zeigte sich das pT-Stadium jedoch nicht als signifikanter Prognosefaktor für das Gesamt- und rezidivfreie Überleben ($p=0,49$ und $p=0,61$). Gründe hierfür könnten Kollektivgröße und Vorauswahl der Patientinnen sein. Durch die Beschränkung auf radikaloperierte Patientinnen befindet sich die Mehrzahl unserer Patientinnen im Stadium pT1 und pT2. Bei Analyse eines größeren Kollektivs mit Hinzunahme von Patientinnen in höheren Stadien, würden vermutlich signifikante Ergebnisse auch in der multivariaten Analyse erzielt werden.

In der Literatur finden sich jedoch zahlreiche Studien mit großen Patientinnenkollektiven, welche eindeutig das Stadium als signifikanter Prognosefaktor in der multivariaten Analyse darstellen [38, 40, 41]. Beispielhaft sei hier die retrospektive Studie von Polterauer et al. (2007) aufgeführt. In dieser Studie zeigte sich das Stadium in der multivariaten Analyse als signifikanter Prognosefaktor bezüglich Gesamtüberleben ($p<0,001$) und rezidivfreiem Überleben ($p=0,002$) [38]. Dass das T-Stadium einen der Hauptprognosefaktoren darstellt, ist heute aufgrund zahlreicher weiterer Analysen unumstritten [38, 40, 41].

Lymphknoten

Dass der Nodalstatus beim Zervixkarzinom ein unabhängiger signifikanter Prognosefaktor bzgl. Überleben und Rezidivfreiheit ist, belegen zahlreiche Studien [38, 41, 42, 44, 45, 46].

Ein positiver Lymphknotenstatus wurde in unserem Kollektiv bei 11% der Patientinnen mit Tumoren im Stadium pT1a-b und 29% der Patientinnen mit Tumoren im Stadium pT2a-b diagnostiziert. Diese Verteilung entspricht

anderen in der aktuellen Literatur z.B. von Steed et al. (2006) beschriebenen Kollektiven (12% Nodalpositivität bei pT1a-1b1) (n=120, pT1a-1b1, rad. HE) [55, 78].

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sank in unserem Kollektiv bei positivem Nodalstatus um fast 50% (pN0: 83%, pN1: 32%; $p=0,00000001$).

Hellebrekers et al. (2000) veröffentlichten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 91% bei nodalnegativen und von 53% für nodalpositive Zervixkarzinompatientinnen (n=294, FIGO I-IIA, rad. HE. u. pel. Lymphadenektomie) [44].

Unsere Daten mit etwas niedrigeren 5-Jahres-Überlebensraten lassen sich in Anbetracht der in die Auswertung miteinbezogenen höheren Stadien (pT2b-4) gut nachvollziehen.

In den vorliegenden Daten wurde auch der Einfluss des Nodalstatus auf das rezidivfreie Überleben in der univariaten Analyse untersucht, wobei eine Senkung der 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 81% (pN0) auf 30% (pN1) zu beobachten war ($p=0,00000002$).

Die bereits zitierte retrospektive Studie von Hellebrekers et al. (2000) mit 294 Zervixkarzinompatientinnen zeigte vergleichbare Zahlen von 83% vs. 47% für die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate ($p=0,001$; FIGO I-IIA; rad. HE. u. pel. Lymphadenektomie) [44]. In einer Arbeit von Barillot et al. (1997) zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p<0,0001$) der 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Nodalstatus (n=1875; FIGO I-IV; pN0: 90% und pN1: 65%) [79].

Die Zahl der LK Metastasen (1,2 oder 3) hatte in unserer Erhebung keinen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie oder und Gesamtüberlebenszeit ($p=0,28$ und $p=0,307$).

In der multivariaten Analyse war die Lymphknotenmetastasierung der einzige unabhängige Prognosefaktor für das rezidivfreie ($p=0,003$) und das Gesamtüberleben ($p=0,004$). Patientinnen mit einem positiven Nodalstatus hatten ein 4,9 Fach höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken. Bei Patientinnen mit frühen Tumorstadien, die eine adjuvante stadienadaptierte Operation erhalten, stellte der Nodalstatus in unserem Kollektiv das wichtigste Prognosekriterium dar. Auch Trattner et al. (2001) untersuchten in ihrer Studie Prognosefaktoren

für das Gesamtüberleben nach einem Zervixkarzinom (n=165, FIGO Ib-IIb, rad. abd. HE). Der Nodalstatus stellte sich ebenfalls als signifikanter Prognosefaktor in der multivariaten Analyse dar (relatives Risiko 4,5; $p=0,0001$) [41].

In einer Metaanalyse von Creasman (2004), die Prognosefaktoren für Zervixkarzinome untersuchte (FIGO IB-IIB), zeigte sich in 90% (19/21 Studien) der Nodalstatus sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse als hoch signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Gesamtüberlebens [46].

Jedoch finden sich auch Studien, in denen der Nodalstatus nicht als signifikanter Prognosefaktor auftrat. Viswanathan et al. (2006) konnte den Nodalstatus nicht als multivariat signifikanten Prognosefaktor ($p=0,53$) bezüglich rezidivfreiem Überleben bestätigen (n=284, FIGO IB1-B2, rad. HE und Lymphonodektomie +/-RT) [80]. Dieses differente Ergebnis ist vermutlich durch die retrospektive Datenauswertung und das relativ kleine Kollektiv zu erklären.

Betrachtet man die Lokalisation des Befalls bei positivem Lymphknotenstatus in unserem Kollektiv, befanden sich die Lymphknotenmetastasen in 80% pelvin (n=20) und in 20% paraaortal (n=5). Der paraaortale Lymphknotenbefall war in unserem Kollektiv signifikant abhängig vom Tumorstadium ($p=0,027$). Paraaortale Stationen waren bei pT1 in 0,8% (1/133) und bei pT2 in 10% (4/42) befallen. Diese Rate entspricht in etwa den Zahlen des Tumorzentrums München (2004) (Künzl; Manual Zervixkarzinom) entspricht (T1: 0-17%; T2: 11-29%) [34].

Eine Infiltration der paraaortalen Lymphstationen ist in vielen Studien mit einer signifikant schlechteren Gesamtüberlebensrate und rezidivfreier Überlebensrate verbunden [45, 47, 63]. Takeda et al. veröffentlichten (2002) 5-Jahres-Überlebensraten von 61,8% bei Patientinnen mit einem positiven pelvinen Lymphknotenstatus und von 16,7% bei paraaortalen Lymphknotenmetastasen ($p=0,002$ und $p<0,0001$) (n=187, FIGO IB-IIB, rad. HE mit Lymphonodektomie) [63]. Bei der Studie ist jedoch auf das kleine Kollektiv (n=6) mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen hinzuweisen.

In einer Studie von Morice et al. (1998) mit 421 Zervixkarzinompatientinnen ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 94% für das nodalnegetive

Teilkollektiv, gegenüber 64% für Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten und 35% für Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall ($p=0,0001$) [45, 47].

Auch in unserer Studie senkte das Vorhandensein von positiven paraaortalen Lymphknoten in der univariaten Analyse sowohl die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate von 76% auf 0% als auch die 5-Jahres-Überlebensrate von 78% auf 0%. In der multivariaten Analyse unserer Studie zeigte sich der paraaortale Lymphknotenbefall jedoch nicht als signifikanter Prognosefaktor. Zu berücksichtigen ist hier sicherlich das kleine Kollektiv der Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten, von denen aufgrund fehlender Werte lediglich eine Patientin in die Berechnung des Cox-Modells mit einfluss. In der Literatur finden sich einige Studien (Morice et al. 1998), die den paraaortalen Lymphknotenstatus als einen signifikanten Prognosefaktor in der multivariaten Analyse ausweisen [47].

Es finden sich jedoch auch Studien (z.B. Tsai et al. 1999), die in ihrer multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss der paraaortalen Lymphknotenmetastasen zeigen konnten ($n=222$, FIGO IB-IIA) [45]. Hierbei ist jedoch stets die verminderte Repräsentativität von kleinen Kollektiven und retrospektiven Studien zu berücksichtigen.

Aufgrund der hohen Wertigkeit der paraaortalen Lymphknotenmetastasen beim Zervixkarzinom wird in einigen Zentren eine laparoskopische paraaortale Lymphonodektomie im Sinne einer Staginguntersuchung vorangestellt. Bei einem Befall der paraaortalen Lymphregion wird auf eine primär operative Therapie verzichtet.

Trotz der hier gezeigten und in zahlreichen Studien belegten prognostischen Bedeutung wird der Nodalstatus beim Zervixkarzinom bis heute nicht in der FIGO-Klassifikation berücksichtigt, da diese auf einer klinischen Beurteilung des Primärtumors gründet. Für verschiedene andere gynäkologische Tumore (z.B. Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom) fließen Nodalmetastasen in das Stagingssystem mit ein, und führen meist zu einer höheren Einstufung des Karzinoms. Eine Berücksichtigung des Nodalstatus bei der FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms könnte die Relevanz der Lymphknotenmetastasen besser

wiedergeben und somit die prognostische Wertigkeit der Klassifikation erhöhen. Umso wichtiger scheint es, sich mit der bis heute schwierigen Detektion von pelvinen und paraaortalen LK Metastasen präoperativ weiter zu beschäftigen.

Lymphangiosis carcinomatosa

Die Forschung im Bereich der Lymphangiosis und damit verbundene neue Therapiestrategien hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Über die prognostische Relevanz der Lymphinvasion beim Zervixkarzinom sind aktuell verschiedene Ergebnisse veröffentlicht worden (Sehouli et al. 2006) [10].

Lymphangiosis carcinomatosa wurde in unserer Arbeit mikroskopisch bei insgesamt 28% der Patientinnen im Primärtumor diagnostiziert. Ein positiver Lymphangiosisbefund ging in der univariaten Analyse mit einer signifikanten ($p=0,027$ Log Rank Test) Senkung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um 14% einher (L0: 83,8% vs. L1: 69,5%). Auch die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate wird signifikant ($p=0,007$) vermindert (L0: 84,3% vs. L1:64,5%).

Sevin et al. (1995) konnten ebenso eine signifikante ($p<0,0001$) Senkung der 5-Jahres-Rezidivfreiheitsrate bei Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa feststellen (85% vs. 62%) [58]. Einen signifikanten Einfluss ($p=0,004$) der Lymphangiainvasion auf die 5-Jahresüberlebensrate konnten auch Kamura et al. in ihrem Zervixkarzinomkollektiv bestätigen (92% vs. 82%) [59].

Die Bedeutung der Lymphangiosis als Prognosefaktor des Zervixkarzinoms ist dennoch umstritten. Die bereits zitierte Metaanalyse (Creasman 2004, $n=6500$) zahlreicher relevanter Studien von Creasman zeigte lediglich bei 12% der Studien (3/22) einen unabhängigen signifikanten Einfluss der Lymphangiainvasion auf die Prognose der Zervixkarzinompatientinnen [46]. Bedeutsam scheint bei der Analyse der Lymphangiosis auch die schwierige Nachweisbarkeit mit uneinheitlicher Reliabilität [46, 62].

In der multivariaten Analyse zeigte sich in unserem Kollektiv für die Lymphangiainvasion kein signifikanter Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p=0,314$) oder das rezidivfreie Überleben ($p=0,25$).

Grundsätzlich deutet man den Einbruch der Tumorzellen in die Lymphspalten als den entscheidenden Schritt zur Absiedlung in den regionalen Lymphknoten. In unserer Studie ergab sich ein signifikanter ($p=0,024$) Zusammenhang zwischen positivem Nodalstatus (pN1) und Lymphangiosis carcinomatosa (L1).

Forschungsarbeiten über die Lymphangiainvasion im Zervixkarzinom (z.B. Roman et al. 1998) zeigen eine signifikante Assoziation ($p=0,01$) zwischen Lymphangiainvasion und dem Nodalstatus ($n=105$, FIGO IA2-IIA, rad. HE) [81]. Neuere Studienergebnisse (Milan et al. 2007) bestätigten diese signifikante Korrelation bei der Untersuchung prätherapeutischer Biopsie- und Konisationspräparate ($p=0,01$; $n=81$; FIGO IA1-IB1) [61].

Eine aktuelle Studie von Herr et al. (2008) untersucht die prognostische Relevanz von Satelliten-Lymphangiainvasion. Untersucht wurden Prognosefaktoren bei 286 Patientinnen mit frühen Zervixkarzinomen (pT1-2b). Das Vorhandensein einer Lymphangiainvasion außerhalb des Primärtumors (Satelliten-LVSI) senkte das rezidivfreie- und Gesamtüberleben signifikant gegenüber Patientinnen mit Lymphangiainvasion innerhalb des Karzinoms (conjoined-LVSI) und gegenüber Patientinnen mit negativer Lymphangiainvasion. Werden diese Ergebnisse in weiteren Studien mit großen Kollektiven bestätigt, so sollte der histologische Befund auch die Satelliten-, tumorfernen Regionen einbeziehen. Zervixkarzinompatientinnen mit Satelliten-Lymphangiainvasion würden ein „Hoch-Risiko“-Kollektiv darstellen, welche eine intensiviertere postoperative Therapie und Nachbetreuung benötigten [82].

Histologisches Grading

Nach den Ergebnissen mehrerer Studien hat der histologische Differenzierungsgrad bei den Frühstadien des Zervixkarzinoms, im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumoren, keine prognostische Relevanz [4, 10,

34, 38, 42]. Da über den Einfluss des Gradings in der Literatur keine konsistenten Daten vorliegen, ist es als Prognosefaktor beim Zervixkarzinom nicht allgemein anerkannt.

In den hier präsentierten Ergebnissen wurden die Teilkollektive G1-2 versus G3 verglichen, wobei kein signifikanter Einfluss ($p=0,08$) auf das Gesamt- oder rezidivfreie Überleben dargestellt werden konnte. ($p=0,06$).

Ergebnisse des Tumorzentrums München (Engel et Hillmanns 2004) stellten allerdings einen prognostischen Einfluss des Gradings bei Adenokarzinomen heraus, welche von anderen Studien bestätigt werden konnte [34, 83].

Aufgrund des kleinen Adenokarzinomkollektives ($n=22$) konnte der Einfluss des Gradings bei den verschiedenen histologischen Zelltypen hier nicht statistisch untersucht werden.

Resektionsstatus

Retrospektive Studien belegen mehrheitlich die Wichtigkeit der histologischen in sano Resektion des Primärtumors (R0). Als Beispiel seien retrospektive Studien von Wilailak et al. (1993) mit 182 Patientinnen (FIGO IB, rad. HE) oder von Tay et al. (1998) mit 75 Patientinnen (FIGO IB-IIA, Wertheim-Meigs) genannt, welche eine unabhängige signifikante Assoziation zwischen R0 Resektion und rezidivfreiem Überleben/ Gesamtüberleben belegen konnte [10, 50, 52].

Bei 93% ($n=122/131$) der von uns analysierten Radikaloperationen konnte eine R0 Tumorsektion erreicht werden. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,00007$) zwischen R0 Resektion und der 5-Jahres-rezidivfreien-Überlebensrate (R0: 75%; R1/2: 15%; Rx: 78%).

Vergleichbare Zahlen liefert eine Studie von Atkovar et al. (1995), bei der positive Resektionsränder die Rate für 5-Jahres-rezidivfreies-Überleben signifikant um annähernd die Hälfte reduzieren (78,1% vs. 34,8%) [51].

In unserem Kollektiv hatte der Resektionsstatus zudem einen signifikanten ($p=0,0002$ Log Rank Test) Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (R0: 77%; R1/2: 17%; Rx: 77%).

In der multivariaten Analyse zeigte sich allerdings kein unabhängiger signifikanter Einfluss auf das rezidivfrei- bzw. Gesamtüberleben ($p=0,805$ und $p=0,891$). Dies beruht vermutlich auf der geringen Anzahl von Patientinnen mit R1 bzw. R2 Resektion, wovon aufgrund von fehlenden Werten nur eine Patientin in das Coxmodell mit einberechnet werden konnte. Unsere Ergebnisse der multivariaten Analyse sind bezüglich der Wertigkeit des Resektionsstatus als Prognosefaktor deshalb nicht repräsentativ.

Viele Studien konnten jedoch eine unabhängige signifikante Korrelation zwischen Resektionsstatus und rezidivfreiem Überleben bzw. allgemeiner Überlebensprognose belegen [4, 10, 50, 51, 52]. Aufgrund von dieser hohen prognostischen Wertigkeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2004) bei knappen Resektionsrändern (R1) eine adjuvante Radiochemotherapie (z.B. mit Cisplatin) [17]. Von den 7% (9/131) der Kollektivpatientinnen (Radikaloperation) mit R1 bzw. R2 Resektion, wurde bei 89% (8/9) eine adjuvante Therapie angeschlossen. Eine Patientin hatte bei Abschluss der Datenerhebung ihre postoperative Therapie noch nicht begonnen (Nov. 2005).

Parametriuminfiltration

Der Parametriumstatus ist in der Literatur sowohl in univariaten [45, 53, 54, 63] als auch in multivariaten Analysen [37, 45, 63] als wichtiger Prognosefaktor für das Überleben und das rezidivfreie Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom beschrieben. Ein positiver Parametriumstatus senkte die 5-Jahres-Überlebensrate signifikant ($p<0,0001$) von 85,5% auf 56,8% in einer Studie von Winter et al. (Winter et al. 2001) [53]. Takeda et al. (2001) konnten in ihrer multivariaten Analyse den negativen Einfluss der Parametrieninvasion auf das Gesamtüberleben (relatives Risiko 2,6; $p=0,016$) bestätigen [63].

Auch in unserer Erhebung hatte das Vorhandensein einer Parametriuminfiltration in der univariaten Analyse eine signifikante prognostische Aussagekraft in Bezug auf die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit (84% vs. 31%; $p=0,0000000007$) und 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate (82% vs. 28%; $p=0,0000000016$).

In der multivariaten Analyse zeigte sich der Parametrienstatus jedoch als nicht signifikanter Prognosefaktor bezüglich rezidivfreiem ($p=0,312$) und Gesamtüberleben ($p=0,333$). Dies könnte u.a. durch unsere Kollektivzusammensetzung erklärt werden. Von den Patientinnen mit Parametrieninfiltration sind statistisch nur 14 Frauen in die multivariate Analyse mit einbezogen worden (ein Todesfall). Die multivariate Analyse ist für diesen Faktor daher nur eingeschränkt repräsentativ.

Einige Studien ergaben zudem eine signifikante Korrelation zwischen Invasion der Parametrien und Lymphknotenstatus [53, 55, 56, 84].

Auch in unserer Analyse ergab sich eine signifikante Korrelation ($p=0,000002$) zwischen Parametrieninvasion und Nodalstatus.

Steed et al. veröfentlichte 2006 in Gynecologic-Oncology Studienergebnisse, welche diesen Zusammenhang ebenfalls bestätigten konnten ($n=110$, FIGO IA-IB1) [55]. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde von Puente et al. (2004) für nodalnegative Patientinnen eine mögliche Reduzierung der Radikalität der Parametriumentfernung zur Diskussion gestellt [84].

Histologischer Tumortyp

Die Verteilung des Plattenepithel- (SCC), Adeno- (AC) und Adenosquamösen- (ASC) Zelltyps lag im untersuchten Kollektiv bei 76%, 12% und 7%. Betrachtet man die Literatur (Shingelton et al. 1995), so ergeben sich sehr ähnliche Verteilungsmuster der histologischen Zelltypen ($n=11157$; SCC: 84%, AC: 13%, ASC: 4%) [1, 19].

Viele Studien nennen den histologischen Tumortyp als unabhängigen Prognosefaktor bezüglich Überlebenszeit (Takeda et al.; 2002) und Rezidivrate (Zreik et al.; 1996) [10, 63, 64, 65].

Einige Studienergebnisse weisen auf einen aggressiveren Verlauf der Adenokarzinome mit insgesamt schlechterer Gesamtprognose hin [66, 75, 79] hin. In einer Studie von Chen et al. (1998) hatten Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix gegenüber Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom eine signifikant niedrigere 5-Jahres-Überlebensrate (67% vs. 74%; $p=0,0009$, $n=3678$), welche auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden

konnte [66]. Auch Takeda et al. (2001) konnten für das Adenokarzinom sowohl in der univariaten ($p=0,038$) als auch in der multivariaten Analyse ($p=0,012$) einen signifikant negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben zeigen ($n=187$, FIGO IB-IIIB, rad. HE mit Lymphonodektomie) [63].

Die prognostische Bedeutung des histologischen Adenokarzinoms wird in der Literatur jedoch diskutiert. In vielen Studien stellte sich der histologische Zelltyp (Adeno- vs. Plattenepithelkarzinom) sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse nicht als signifikanter Prognosefaktor heraus [10, 19, 34, 38, 42].

Beispielhaft seien die Studien von Shingelton et al. (1995) und Hänsgen et al. (2005) erwähnt, welche keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Zelltyp und der 5-Jahres-Überlebensrate zeigen konnten (Hänsgen: $n=298$, pT1-4; Wertheim Meigs und RT; 5-J.ÜR: 70% vs. 65%) [19, 42]. Auch in einer Studie von Polterauer et al. (2007) zeigte der histologische Zelltyp (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom) in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss bezüglich rezidivfreiem Überleben ($p=0,9$) und Gesamtüberleben ($p=0,6$) [38].

In unserer Analyse hatte das Vorhandensein eines Plattenepithelkarzinoms bzw. eines Adenokarzinoms in der univariaten Analyse keine signifikante prognostische Aussagekraft in Bezug auf die 5-Jahresüberlebensrate (77,9% vs. 94,7%; $p=0,1$) und 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate (76% vs. 90%; $p=0,2$).

Eine Erklärung für die schlechte Prognose der Adenokarzinome in einigen Studien ist womöglich das verstärkte Vorkommen von bulky-Tumoren (Sehouli et al.; 2006), eine erhöhte Metastasenrate und eine niedrige Ansprechrate auf Radiochemotherapie [10, 17, 63, 64]. Jedoch auch nach operativer Therapie sprechen Studien für eine signifikant schlechtere Überlebensprognose (Takeda et al.; 2002) und Rezidivfreiheit (Zreik et al.; 1996 $p=0,037$) von Adenokarzinomen [63, 64, 65, 85]. Abschließend kann aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse keine endgültige Aussage zur prognostischen Wertigkeit des histologischen Zelltyps gemacht werden.

prätherapeutische Tumormarker SCC-Ag

Aufgrund der geringen Anzahl postoperativer SCC-Antigen Bestimmungen konnte in dieser Arbeit kein statistischer Vergleich zwischen prä- (n=131) und postoperativen (n=29) SCC-Ag Serumwert durchgeführt werden.

In unserer Untersuchung bestätigt sich, dass erhöhte SCC-Ag Serumwerte vermehrt bei Plattenepithelkarzinomen anzutreffen sind ($p=0,194$). Erhöhte SCC-Ag Serumwerte lagen bei 40% der Plattenepithel- (41/102), bei 7% der Adeno-, (1/15); und bei 25% der Adenosquamöse-Karzinome (2/8) vor.

Eine klinische Studie von Abe (1999, n=103, prim. Radiotherapie) ergab bei 88% der Plattenepithelkarzinompatientinnen erhöhte prätherapeutische SCC-Serumwerte (AC-: 40% n=5; ASC: 50 % n=3) [71]. Die hohe Anzahl von Frauen mit präoperativ erhöhten SCC-Ag Werten in Abes Studie gegenüber unseren Ergebnissen (88% vs. 44%) ist vermutlich durch die verschiedene Kollektivzusammensetzung und die Studienziele erklärbar. Auch in den hier präsentierten Ergebnissen senkte, unabhängig vom Karzinomtyp, ein erhöhter SCC-Ag Wert sowohl die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ($p=0,02$; 79% vs. 67%) als auch die 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate ($p=0,007$; 79% vs. 64%) signifikant gegenüber dem Kollektiv mit SCC-Ag im Normbereich.

Eine Studie aus Groningen (De Bruijn et al. 1998) untersuchte die klinische Relevanz von erhöhten SCC-Ag Laborwerten bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen der Zervix uteri (FIGO IB-IIA). Hierbei ergab sich für erhöhte SCC-Ag Serumwerte bei Erstdiagnose ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv, unabhängig von anderen Prognosefaktoren [86].

In unserer multivariaten Analyse bestätigte sich der SCC-Ag Serumwert nicht als signifikanter Prognosefaktor bezüglich Gesamt- ($p=0,59$) und rezidivfreiem Überleben ($p=0,97$).

Wie bei anderen Tumormarkern auch, liegt die Bedeutung des SCC-Ag Serumwertes wohl vor allem in der frühzeitigen Diagnose von Rezidiven.

Altersverteilung

Der unabhängige Einfluss des Alters auf die Prognose wird kontrovers beurteilt [4, 38, 73]. Der Einfluss des Alters auf das Gesamtüberleben in unserem Kollektiv war nicht signifikant ($p=0,097$). Das Alter der Frauen zum Zeitpunkt

der Operation hatte jedoch einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,039$). Jedes Lebensjahr senkte die Wahrscheinlichkeit auf ein rezidivfreies Überleben um den Faktor 1,03.

Auch in einer aktuellen Studie von Polterauer et al. (2007) hatte das Patientinnenalter (<50 vs. >50 Jahre) in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,2$) und die Überlebenschance ($p=0,4$) ($n=215$; FIGO I-IV) [38].

In unserer multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Einfluss des Erkrankungsalter bezüglich rezidivfreien ($p=0,46$) und Gesamtüberleben ($p=0,89$) ebenfalls nicht bestätigt werden.

Fazit:

In der univariaten Analyse der Prognosefaktoren zeigten die Faktoren Stadium (pT), Nodalstatus (pN), paraaortale Lymphknotenbefall, Resektionsstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Parametrienbefall und präoperativer SCC-Ag Laborwerterhöhung einen signifikanten Einfluss auf das Gesamt und rezidivfreie Überleben.

In der multivariaten Analyse war nur der Nodalstatus ein unabhängiger, signifikanter Prognosefaktor und stellt damit den wichtigsten Prädiktor für das Überleben in unserer Studie dar.

Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung und Dringlichkeit einer verlässlichen Beurteilung des Lymphknotenstatus. Bis heute erfolgt die Befundung des Nodalstatus bei Zervixkarzinompatientinnen alleine durch eine operative Lymphonodektomie mit anschließender Histologie. Die bildgebende Diagnostik konnte sich aufgrund der geringen Sensitivität im Nachweis von Lymphknotenmetastasen in dem präoperativen Staging des Zervixkarzinoms nicht etablieren.

Vergleich von FIGO, CT und MRT

Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Beurteilung des Stellenwertes der klinischen Untersuchung (FIGO), der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT) zum prätherapeutischen Staging bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom. Zudem wurde der Stellenwert von CT und MRT bei der Beurteilung des Nodalstatus untersucht.

Das prätherapeutische lokale Tumorstaging hat großen Einfluss auf die Entscheidung über die optimale Therapie (Operation vs. Bestrahlung).

Bis heute ist beim Zervixkarzinom ein klinisches Staging die Grundlage der weiteren Therapieentscheidung. Die FIGO-Klassifikation beruht auf der klinischen Tastuntersuchung, Zystoskopie und Rectoskopie sowie radiologischen Befunden. Der positiv prädiktive Wert der klinischen Untersuchung und damit des FIGO Stadiums variiert stark nach Fähigkeit und Erfahrung des Untersuchers (Sehouli et al. 2006) [10].

Die präoperative FIGO-Klassifizierung der Tumore stimmte in unserer Erhebung in 76% (119/157) mit der postoperativen pT Stadieneinteilung überein. In 14% der Fälle (22/157) wurde das Stadium überschätzt, in 10% der Fälle (16/157) unterschätzt. Für die Stadien pT1, 2 und 4 ergaben sich Sensitivitätswerte von 82%, 65% und 20%. Die Spezifität lag bei 70%, 82% und 99%. Die Fehlerrate der FIGO-Einteilung in unserem Kollektiv lag für FIGO I bei 12%, für FIGO II bei 48% und für FIGO IV bei 50%.

Im Vergleich zu den beiden untersuchten bildgebenden Verfahren (CT und MRT) zeigte sich die klinische Untersuchung der CT und MRT überlegen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die klinische Untersuchung (76%) die MRT- (46%) und CT- (34%) Untersuchung in der korrekten präoperativen Einschätzung des Tumorstadiums besonders bei der Einschätzung früher Tumorstadien überlegen ist.

Die interdisziplinären S2-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (2008) empfehlen weiterhin die primär klinische Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms [17]. Bei fortgeschrittenen Stadien (>IIB) weisen einige Studien jedoch auf die große Fehlerrate der klinischen Untersuchung hin (Forstner et al. 1999) (Fehlerrate Stadium IB: 24%, IIA-IIB:

50-55% und IVA:67%) [89, 95]. Ab Stadium FIGO IB2 wird daher eine ergänzende Diagnostik der Tumorausbreitung mithilfe der Kernspintomographie empfohlen [17]. Diese ist nach Leitlinie geeignet Tumorgöße, Infiltrationstiefe, die Beziehung zu Nachbarorganen und die Erkennung von Abflussstörungen der Nieren (ggf. durch kontrastmittelgestützte MRT-Urographie) zu bestimmen [17]. Zu beachten ist allerdings der unsichere Nachweis von Frühstadien (FIGO IA-IB) im MRT, besonders nach einem Gewebedefekt z.B. nach Konisation [20]. Endovaginal- und Endorektalspulen könnten durch eine höher auflösende Darstellung der Anatomie von Uterus und Zervix die Treffsicherheit beim Staging früher Zervixkarzinome erhöhen [20, 22].

In dem untersuchten Kollektiv erhielten 41 Zervixkarzinompatientinnen (22%) prätherapeutisch eine MRT-Untersuchung. Die Tumorerkennungsrate im Kollektiv lag für das MRT bei 95%. Die Sensitivität des Verfahrens bei der Diagnose bestimmter Tumorstadien lag für pT Stadien 1, 2 und 4 bei 48%, 46% und 33%, die Spezifität bei 69%, 61% und 92%.

Bei insgesamt 46% (19/41) der untersuchten MRT-Befunde wurde die Tumorausdehnung korrekt erkannt und somit ein richtiges Stadium vorausgesagt. In unserem Kollektiv wurde bei 20% (8/41) der Patientinnen das Stadium unterschätzt, bei 34% (14/41) überschätzt.

Die Treffsicherheit der MRT im prätherapeutischen Staging des Zervixkarzinoms variiert je nach Studie zwischen 76-91% [20, 42, 89].

Unsere Ergebnisse werden durch verschiedene Studien bestätigt. Haut et al. (2006) fanden bei 47% eine Übereinstimmung von MRT Stadium und histologischem Stadium (n=32) [20]. In einer Studie von Forstner et al. (1999) zeigte sich eine Diskrepanz von 43% zwischen klinischem und operativem Staging [89].

In den frühen Stadien (pT1-2) weist das MRT in unserer Studie eine deutlich erhöhte Sensitivität (pT1: 48% vs. 41% und pT2: 46% vs. 27%) und Spezifität (pT1: 69% vs. 54% und pT2: 61% vs. 67%) gegenüber der CT-Untersuchung auf. Für das MRT lag der positiv prädiktive Wert für das Stadium pT1 und 2 bei 71% und 35%. Die CT-Untersuchung ergab hierbei Werte von 60% und 27%.

Bei Frühstadien des Zervixkarzinoms weist die MRT-Untersuchung in unserer Studie also eine deutlich bessere Vorhersagbarkeit auf.

Bei der Frage welche Bildgebung in der prätherapeutischen Abklärung eingesetzt werden sollte, bevorzugen die meisten Autoren die Magnetresonanztomographie. Die ACRIN 6651/GOG-183-Studie (2006) favorisiert, wie auch Sheu et al. (1993), die MRT gegenüber der CT zur Beurteilung von Tumorgöße [90, 91]. Ein korrekter Primärtumordurchmesser wurde in der CT bei 35-73% der Patientinnen, in der MRT bei 79-94% der Patientinnen festgelegt (Mitchell et al. 2006) [91].

In unserem Kollektiv erhielten 35 Frauen eine prätherapeutische Computertomographie (35/190). Für das CT lag die Tumorerkennungsrate insgesamt bei 91%. In 34% (12/35) trafen Befundeinschätzung und postoperative Stadieneinteilung überein. Dahingegen wurde in 29% (10/35) das Tumorstadium unterschätzt und in 37% (13/35) überschätzt. Zwischen den Ergebnissen der CT Untersuchung und dem postoperativen pT-Stadium bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,97$). Der positiv prädiktiver Wert der CT lag für das Stadium pT1 bei 60%, für das Stadium pT2 bei 27%. Auch hier ergaben sich niedrige Werte für die Sensitivität bei der Diagnose bestimmter Tumorstadien (pT Stadien 1 und 2 bei 41% und 27%). Die Spezifität der CT in der Erkennung von pT Stadien 1 und 2 lag bei 54% und 67%.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse eine gute Tumorerkennungsrate (91%) bei schlechter Stadieneinschätzung. Lediglich bei einem Drittel der Befundeinschätzungen (34%) wurde das pT-Stadium korrekt eingeschätzt.

In der Beurteilung unserer Ergebnisse ist jedoch das kleine Patientinnenkollektiv von 35 Frauen zu berücksichtigen.

In der Literatur variieren die Daten zum positiven prädiktiven Wert des CT zwischen 45% und 65% (Forstner et al. 1999) [89].

Der besondere Wert des CT im präoperativen Staging des Zervixkarzinoms liegt laut Literaturangaben bei den fortgeschrittenen Stadien mit Infiltration der Beckenwand oder Tumorausdehnung jenseits des Beckens (Forstner et al. 1999) [89]. Vergleicht man CT und MRT in ihrer diagnostischen Genauigkeit zur Bestimmung des Tumorstadiums (pT1-4), ergibt sich für das CT eine

Sensitivität von 55% und für das MRT eine von 42% (Spezifität: MRT 74%, CT 88%).

Ein weitere Fähigkeit des CT besteht in der Darstellung der Harnleiter und somit dem zuverlässigen Ausschluss einer prätherapeutischen Harnstauung (Oellinger et al. 1998) [21]. Die Abgrenzung eines Karzinoms in einer nicht vergrößerten Zervix ist in der CT, wegen des eingeschränkten Weichteil-contrastes, jedoch meist schwierig.

Betrachtet man die niedrige diagnostische Sicherheit der MRT- und CT-Untersuchungen in unseren eigenen Studienergebnissen und denen anderer Arbeitsgruppen, können beide Verfahren nur als ergänzend, nicht aber als begründend für die primäre Therapieentscheidung angesehen werden [34]. Hier bleibt die klinische FIGO-Einstufung unverzichtbar.

Zu gegensätzlichen Ergebnissen kommt die ACRIN 6651/GOG-183-Intergroup-Studie (Hansen et al.; n=208). Hierbei zeigte sich das MRT dem CT und der klinischen Untersuchung bei der präoperativen Beurteilung des Primärtumorstadiums bei frühen Tumorstadien überlegen (194). Auch Ozsarlak et al. (2003) beschreiben eine Überlegenheit der MRT- zu CT- und klinischer Untersuchung (195). Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten Ergebnisse liegt in der Variabilität der Aussagekraft der Narkoseuntersuchung, welche unmittelbar von der Erfahrung des Untersuchenden abhängt [10]. Zum anderen trägt der unterschiedliche Einsatz ergänzender Diagnostik (z.B. Zystoskopie, Rektoskopie) erheblich zu der unterschiedlichen Aussagekraft der Narkoseuntersuchung bei. Zu berücksichtigen sind jedoch immer auch Größe und Zusammensetzung der Studienkollektive. Auch die Fragestellungen spielen bei der Interpretation von Studienergebnissen eine entscheidende Rolle. Zu erwähnen ist, dass viele Studien zum Staging des Zervixkarzinoms mittels Bildgebung von Radiologen verfasst wurden und dabei, wie auch in den zitierten Arbeiten, der Schwerpunkt auf dem Vergleich von MRT und CT in ihrer diagnostischen Genauigkeit und weniger auf der klinischen Untersuchung lag.

Befundung des Nodalstatus

In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der MRT und CT bei der präoperativen Beurteilung des Nodalstatus retrospektiv untersucht. Der Lymphknotenbefall ist in der FIGO-Klassifikation nicht enthalten. Da er jedoch einen wichtigen prognostischen Wert besitzt, wie in den oben dargestellten Ergebnissen gezeigt, und entscheidend für die Therapieplanung ist, werden heute zunehmend CT- und MRT-Untersuchungen zur prätherapeutischen Beurteilung des Nodalstatus eingesetzt.

Die Beurteilung des Lymphknotenstatus bei beiden Verfahren beruht lediglich auf rein morphologischen Kriterien wie der Zahl und der Größe (Cut-off: Lymphknotengröße >1cm) der Lymphknoten [20, 22].

Die Detektion von Metastasen in nicht vergrößerten Lymphknoten und auch die falsch-positiv-Einschätzung hyperplastischer Lymphknoten gehören zu den Schwachpunkten beider bildgebenden Verfahren.

In unserem Kollektiv lag die Sensitivität bei der Erkennung von befallenen Lymphknoten mit beiden Verfahren lediglich bei 30%, so dass sich beide bildgebenden Verfahren ähnlich schlecht in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen zeigten. Die CT und die MRT wiesen jedoch beide eine vergleichbar hohe Spezifität bei der präoperativen Abklärung des Nodalstatus auf (CT 88%, MRT 90%).

In Publikationen von Haut et al. (2006) und Oellinger et al. (1998) gelten die MRT- und CT-Untersuchung im Lymphknotenstaging noch als gleichwertige diagnostische Verfahren [20, 21]. Die Mehrheit der Autoren favorisiert jedoch die Kernspintomographie bei der Beurteilung des Nodalstatus. Sie weist in den meisten Studien bei vergleichbarer Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität als die CT bei der Erkennung von Lymphknotenmetastasen auf (z.B. Choi et al. 2004) [85, 89, 90]. Choi et al. (2004) veröffentlichte in seiner Studie für das MRT eine Sensitivität von 36% und eine Spezifität von 97% in der Detektion von Lymphknotenmetastasen (n=115), welche vergleichbar mit unseren Werten sind [85].

Betrachtet man die niedrige Sensitivität der MRT- und CT-Untersuchungen für den Nodalstatus in diesem Kollektiv und anderen Studien, ermöglichen beide

bildgebenden Verfahren keine diagnostische Sicherheit (Hillemanns et al. 2004) [34].

Bei klinisch als operabel eingestuften Tumoren, sollte die CT oder die MRT in ihrer heutigen Form deshalb keinen Einfluss auf die Primärtherapieentscheidung haben. Erweist sich intraoperativ ein Situs doch als inoperabel, so muss der Eingriff als Staginglaparotomie abgebrochen werden. MRT und CT sollten nur als zusätzliche Stagingverfahren angesehen werden, die eine in der klinischen Untersuchung getroffene Therapieentscheidung ergänzen oder spezielle im Rahmen der Untersuchung aufgetauchte Fragestellungen beantworten können. Ein Problem bleibt die Beurteilung der Lymphknoten, die den wichtigsten Prognosefaktor für die Patientinnen darstellen und entscheidend für die operative Therapie sind. Weder MRT noch CT bieten derzeit befriedigende Möglichkeiten in der Beurteilung des Nodalstatus. Im Stagingverfahren unterschiedlichster Tumore wird deshalb aktuell über die Entwicklung und zukünftigen Einsatz von lymphknotenspezifischen Kontrastmitteln in der MRT diskutiert, welche in Zukunft eine Verbesserung vor allem der Sensitivität der Metastasendiagnostik erbringen könnten (Hauth et al. 2006) [20].

Auch die Einführung der PET/CT bzw. PET/MRT-Hybrid-Scanner versprechen in Zukunft eine erhöhte Sensitivität und Spezifität bei der Beurteilung des Nodalstatus.

Fazit

Die präoperative Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms mittels klinischer Untersuchung im Rahmen einer Narkoseuntersuchung durch einen erfahrenen Untersucher ist der Einteilung mit bildgebenden Verfahren bis heute überlegen. MRT und CT geben insbesondere bei frühen Tumorstadien keine zusätzliche diagnostische Sicherheit und sollten bei klinisch operablen Tumoren keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

Weder MRT noch CT bieten derzeit befriedigende Möglichkeiten in der Beurteilung des Nodalstatus, der sich in unserer Studie als einziger unabhängiger Prognosefaktor zeigte.

6 Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Analyse der Behandlungsergebnisse von 182 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die an der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zwischen 1995-2005 operiert wurden, durchgeführt. Untersucht wurden Prognosefaktoren sowie Prädiktionswert bildgebender Verfahren und klinischer Untersuchung.

Die univariate Analyse der Prognosefaktoren ergab einen signifikanten Einfluss von Alter ($p=0,003$), Tumorstadium ($p=0,0000005$ und $p=0,000003$), Nodalstatus ($p=0,00000002$ und $p=0,00000001$), Parametrieninvasion ($p=0,0000000001$ und $p=0,0000000007$), Lymphangiosis carcinomatosa ($p=0,007$ und $p=0,027$), Resektionsstatus ($p=0,00006$ und $p=0,0002$) und erhöhte prätherapeutische SCC-Ag Werte ($p=0,007$ und $p=0,02$) auf die rezidivfreie- und Gesamtüberlebenszeit. In der multivariaten Analyse stellte sich der Nodalstatus als einziger signifikanter und unabhängiger Prognosefaktor dar ($p=0,03$ und $p=0,04$).

Weiterhin wurde der Stellenwert der klinischen Untersuchung, der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (MRT) zur prätherapeutischen Festlegung des Tumorstadiums (FIGO) und des Nodalstatus bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom untersucht. Die präoperative Stadieneinteilung mittels klinischer Untersuchung war der Einteilung mit bildgebenden Verfahren (MRT und CT) in frühen Stadien weit überlegen (Sens. pT1: 82% vs. 48% u. 41%). MRT und CT wiesen eine hohe Spezifität (Spez.: 90% u. 88%), bei jedoch nur geringer Sensitivität (Sens.: 30% u. 33%) im Nachweis von Lymphknotenmetastasen auf. Beide bildgebenden Verfahren geben insbesondere bei frühen Tumorstadien keine zusätzliche diagnostische Sicherheit, und sollten deshalb keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

Aufgrund der hohen prognostischen Bedeutung von Lymphknotenmetastasen ist neben einer stadienadaptierten Radikaloperation ein sicherer Ausschluss bzw. Nachweis von Lymphknotenmetastasen dringend notwendig.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Pflöderer A (1999) Diagnose und Therapie des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 32/12:64-973
- (2) World Health Organisation (2006) Preparing for the introduction of HPV vaccines: policy and programme guidance for countries [www.who.int/cancer]
- (3) Beckmann MW, Mehlhorn G et al. (2005): Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. Deutsches Ärzteblatt 102/14: A-979,B-825,C-773
- (4) Park TW, Behrens K, Löning T (2006) Histopathologische und molekulare Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms. Onkologie 12/9:869-878
- (5) Hamburger Krebsregister, Freie und Hansestadt Hamburg, Behörde für Wissenschaft und Gesundheit
- (6) Hillemanns P, Friese K, Hepp H (2003) HPV und Zervixkarzinom. Gynäkologe 4/36:281
- (7) Petry KU (2003) HPV- Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 4/36:289-296
- (8) Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group J Natl Cancer Inst. 87/11:796-802
- (9) Bosch FX (2003) The etiologic of cervical cancer. Identifying the Human Papillomavirus co-factors. Barcelona, Interdisziplinäres Symposium zur Prävention, Diagnostik und Therapie von HPV-induzierten Erkrankungen des Urogenitaltraktes, Hannover, Mai 2003
- (10) Sehoul J, Lichtenegger W (2006) Aktuelles Management des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 39:379-394
- (11) Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N et al. (2002) Male circumcision, penile human papilloma infection, and cervical cancer in female partner. New Engl. J. Med 356:1105- 1112
- (12) Winer R.L, Hughes JP, Feng Q et al. (2006) Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. New Engl. J. Med 354/25:2645-2654
- (13) Hillemanns P, Dürst M (2007) Impfungen gegen humanes Papillomavirus bei Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd.155/2:1433-0474
- (14) Olsson SE, Villa LL, Costa RLR et al. (2007) Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Vaccine 25/26:4931-4939
- (15) rme/aerzteblatt.de (2007) HPV-Impfung: Bisher bescheidene Reduktion der Krebsrate. Deutsches Ärzteblatt online Mai 2007 [http://www.aerzteblatt-studieren.de/doc.asp?docId=105540]
- (16) Bartmann et al. (2006) Infektionsprophylaxe gegen das humane Papillomavirus (HPV). Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V 2006
- (17) AWMF – Leitlinien Onkologie/Gynäkologie: Zervixkarzinom (2008) Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms (2008) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.(DKG) und Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
- (18) Hillemanns P, Dannecker C, Thaler CJ et al. (2003) HPV Selbstuntersuchung, Ergänzung zum opportunistischen Screening? Gynäkologe 4/36:305-312
- (19) Shingleton HM, Bell MC, Fregmen A et al. (1995) Is there really a difference in survival of women with Squamous cell carcinoma, Adenocarcinoma, and Adenosquamous cell carcinoma of the cervix? Cancer 15/76:1948-55
- (20) Hauth EAM, Kimmig R, Forsting M (2006) Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens in der Diagnostik des Zervixkarzinoms- eine Übersichtsarbeit -Evaluation of MR Imaging of the Pelvis for the Staging, Follow-up and Recurrence Diagnosis of Cervical Cancer. Zentralbl Gynakol. 128:60-67

- (21) Oellinger JJ, Michniewicz K, Blohmer JU et al. (1998) Cervix carcinoma: staging, therapie, after-care. Experiences with magnetic resonance tomography of cervix carcinoma based on recent literature 1993-1997.
Zentralbl Gynakol. 120/8:373-385
- (22) Zaspel U, Hamm B (2006) Aktueller Stellenwert von MRT, CT und PET in der Diagnostik des Zervixkarzinoms.
Onkologie 12:854-868
- (23) Hrgovic Z, Vlahovic ME, Habek D et al. (2006) Komplikationen nach Wertheim Meigs Operation.
Geburtsh. Frauenheilk . 66:971-975
- (24) Schneider A, Possover M, Krause N (1999) Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms.
Gynäkologie 32/4:273-279
- (25) Breitenecker G, Girardi F, Joura EA et al. (2005) Leitlinie für die Diagnose und Therapie von Cervikalen Intraepithelialen Neoplasien (CIN) und Mikrokarzinomen der Cervix uteri.
AGK (Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie in der ÖGGG) Österreichische Gesellschaft für Zytologie
Speculum - Gynäkologie und Geburtshilfe 23/3:20-25
- (26) Marnitz S, Kohler C, Roth C et al. (2005) Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer?
Gynecol Oncol. 99:536-44
- (27) Fagotti A, Fanfani F, Longo R et al. (2007) Which role for pre-treatment laparoscopic staging?
Gynecol Oncol. 107:101-105
- (28) Cosin JA, Fowler JM, Chen MD et al. (1998) Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking.
Cancer 82/11:2241-8
- (29) Ackermann S, Beckmann MW (2005) Korreliert die Therapie des Zervixkarzinoms mit den S2-Leitlinienempfehlungen? – Eine Untersuchung der Organkommission Uterusmalignome der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
Geburtsh Frauenheilk . 65:164-171
- (30) Wulf J, Flentje M (1999) Strahlentherapie des Zervixkarzinoms.
Gynäkologie 32/4:291-305
- (31) ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas (2002) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Practice Bulletins Obstetrics and Gynecology.
Int J Gynaecol Obstet. 78/1:79-91
- (32) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. (1999) A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study.
Gynecol Oncol. 73/2:177-183
- (33) Pötter P, Jacobs H, Kovacs G et al. (2001) Brachytherapie des Zervixkarzinoms
AWMF Leitlinien Radioonkologie: Klinische Brachytherapie
- (34) Hillemanns P, Höß C, Kürzl R et al. (2004) Manual Zervixkarzinom 2004.
2. Auflage 2004 Tumorzentrum München, Ludwig- Maximilians Universität
- (35) Green J, Kirwan J, Tierney J et al. (2004) Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix.
Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library 2004
- (36) Monk BJ, Huang HQ, Cella D et al. (2005) Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study.
J Clin Oncol 23:4617-4625
- (37) Sartori E, Tisi G, Chiudinelli Fet al. (2007) Early stage cervical cancer: Adjuvant treatment in negative lymph node cases.
Gynecol Oncol. 107:170-174
- (38) Polteraer S, Grimm C, Tempfer C et al.(2007) C-reactive protein is a prognostic parameter in patients with cervical cancer.
Gynecol Oncol. 107/1:114-117
- (39) Bellone S, Frera G, Landolfi G et al.(2007) Overexpression of epidermal growth factor type 1 receptor (EGFR) in cervical cancer: Implications for Cetuximab mediated therapy in recurrent metastatic disease.
Gynecol Oncol. 106/3:513-520
- (40) Horn LC, Fischer U, Raptis G et al. (2007) Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer.
Gynecol Oncol. 107/2:310-315

- (41) Trattner M, Graf AH, Lax S et al.(2001) Prognostic Factors in Surgically Treated Stage Ib–IIb Cervical Carcinomas with Special Emphasis on the Importance of Tumor Volume.
Gynecol Oncol. 82:11-16
- (42) Hänsgen G, Richter K, Gerlach R et al.(2005) Prognosefaktoren beim operierten und adjuvant bestrahlten Zervixkarzinom.
Strahlenther Onkol. 181/5:285-92
- (43) Volterrani F, Prosperini G, Sigurta D et al. (1979) Present status of treatment for invasive cervical carcinoma.
Tumori 31/65 (5):611-24
- (44) Hellebrekers BW, Zwinderman AH, Kenter GG et al. (2000) Surgical treatment of early stage cervical carcinoma at Leids University Medical center, 1984- 1996:depth of invasion, number and bilaterality of metastatic lymphnodes prognostic for recurrence.
Ned Tijdschr geneesk. 144/48:2304-9
- (45) Tsai CS, Lai CH, Wang CC (1999) The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy.
Gynecol Oncol 75/3:328-33
- (46) Creasman WT, Kohler MF (2004) Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer?
Gynecol Oncol 92:525-529
- (47) Morice P, Castaigne D, Pautier P et al. (1999) Interest of Pelvic and Paraortic Lymphadenectomy in Patients with Stage IB and II Cervical Carcinoma.
Gynecol Oncol 73:106-110
- (48) Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW et al. (1992) Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix.
Int J Radiat Oncol Biol Phys.24/2 197-204
- (49) Kim G, Lee S, Suh C et al. (1998) Hepatic metastases from carcinoma of the uterine cervix.
Gynecol Oncol 70: 56-60
- (50) Wilailak S, Tangtrakul S, Srisuondit S et al. (1993) Prognostic factors associated with recurrence in stage Ib cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy.
J Med assoc Thai 76/1:74-77
- (51) Atkovar G, Uzel O, Ozsahin M et al. (1995) Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors.
Radiother Oncol. 35/3:198-205
- (52) Tay SK, Tan LK. (1998) :Outcome of Early Cervical Carcinoma Treated by Wertheim Hysterectomy with Selective Postoperative Radiotherapy
Ann Acad Med Singapore 27:613-617
- (53) Winter R, Haas J, Reich O et al. (2001) Prognostic significance of parametrial involvement in cervical cancer
Gynecol Oncol. 6:204-208
- (54) Werner-Wasik P, Schmidt CH, Bornstein L et al (1995) Prognostic factors for local and distant recurrence in Stage I and II cervical carcinoma.
Radiother Oncol. 32/5:1309-1317
- (55) Steed H., Capstick V, Schepansky A. et al. (2006) Early cervical cancer and parametrial involvement: Is it significant?
Gynecol Oncol. 1:16516279
- (56) Delgado G, Bundy B, Fowler WC et al. (1989) A prospective surgical-pathological study of Stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study.
Gynecol Oncol. 35:314-320
- (57) Rutledge TL, Kamelle SA, Tillmanns TD et al. (2004) A comparison of stages Ib1 and IB2 cervical cancer treated with radical hysterectomy. Is size the real difference?
Gynecologic Oncology 1:70-76
- (58) Sevin BW, Nadji M, Lampe B et al. (1995) Prognostic Factors of Early Stage Cervical Cancer Treated by Radical Hysterectomy
Cancer 76/10:1978-1986
- (59) Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al. (1992) Multivariate Analysis of the Histopathologic Prognostic Factors of Cervical Cancer in Patients Undergoing Radical Hysterectomy
Cancer 69/1:181-186
- (60) Zhang Jp, Lü WG, Chen Hz et al. (2005) Tumor lymphangiogenesis in cervical squamous cell carcinoma and its clinical significance
Zhonghua yi xue za zhi; 85/22:1551-4
- (61) Milam MR, Frumovitz M, Dos Reis R et al. (2007) Preoperative lymph- vascular space invasion is associated with nodal metastases in women with early stage cervical cancer
Gynecol Oncol. 106:12-15

- (62) Östör AG.(1993) Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix.
Int J Gynecol Pathol 12:193-207
- (63) Takeda N, Nakuragi N, Takeda M et al. (2002) Multivariate analyse of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy
Acta Obstet Gynecol Scand. 81/12:1144-1151
- (64) Zreik TG, Chambers JT, Chambers SK (1996) Parametrial involvement, regardless of nodal status: a poor prognostic factor for cervical cancer.
Obstet Gynecol. 87/5:174-176
- (65) Milsom I, Friberg LG. (1983) Primary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinical study
Cancer 1/52:942-947
- (66) Chen RJ, Lin YH, Chen CA et al. (1999) Influence of Histologic Type and Age on Survival Rates for Invasive Cervical Cancer in Taiwan.
Gynecol Oncol. 73/2:184-190
- (67) Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E et al. (2001) Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix.
Cancer 92/9:2471-2483
- (68) Gaarenstroom KN, Bonfrer J (2006) National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the Use of Tumor Markers in Cervical Cancer Practice Guidelines And Recommendations
The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines 2006 NACB
- (69) Åvall-Lundqvist EH, Sjövall K, Nilsson BR et al. (1992) Prognostic significance of pre-treatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma.
Eur J Cancer 28/10:1695-1702
- (70) Strauß HG, Kratzsch HC, Buchmann J et al. (2000) Der prognostische Wert des Tumormarkers SCC beim operablen Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri
Geburtshilfe Frauenheilkd. 60:31
- (71) Abe A, Nakano T, Morita S et al. (1999) Clinical evaluation of serum and immunohistochemical expression of SCC and CA19-9 in radiation therapy for cervical cancer.
Anticancer Res. 19:829-836
- (72) Bolger BS, Dabbas M, Lopes A et al. (1997) Prognostic value of preoperative squamous cell carcinoma antigen level in patients surgically treated for cervical carcinoma.
Gynecol Oncol. 765:309-313
- (73) Meanwell CA, Kelly KK, Wilson S et al. (1988) Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10 022 cases
Br J Cancer. 296/6619:386-391.
- (74) Steed H, Rosen B, Murphy J et al. (2004) A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer
Gynecol Oncol. 9373:588-93
- (75) Landoni F, Maneo A, Colombo A (1997) Randomised study of radical surgery versus Radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer.
Lancet 350/9077:535-540
- (76) Gadducci A, Fabrini MG, Bonuccelli A et al.(1995) Recurrence patterns in patients with early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy and external pelvic irradiation
Anticancer research 15/3:1071-1077
- (77) Michalas S, Rodolakis A, Voulgaris Z et al. (2002) Management of early-stage cervical carcinoma by modified (Typ II) radical hysterectomy.
Gynecol Oncol. 85/3:415-422
- (78) Friedrich-Schiller-Universität Jena, Frauenklinik (2001) Sentinellymphknoten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom.
Info Frauenklinik 2001/6/1
- (79) Barillot I, Horiot JC, Pigneux J. et al.(1997) Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostics factors.
Int J Radiat Oncol Biol Phys.38/5:969-978
- (80) Viswanathan AN, Lee H., Hanson E. et al (2006) Influence of margin status and radiation on recurrence after radical Hysterectomy in stage IB cervical cancer.
Int J Radiat oncol Bio Phys 65/5:1501-1507
- (81) Roman LD, Felix JC, Muderspach LI et al.(1998) Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix.
Gynecol Oncol. 68/3:220-225

- (82) Herr D, König J, Heilmann V et al. (2008) Prognostic Impact of Satellite- Lymphvascular Space Involvement in Early- Stage Cervical cancer.
Ann Surg Oncol. 2008 Nov 1 online
- (83) Hillmanns P, Hepp H (2004) Das frühinvasive Karzinom der Zervix.
Frauenarzt 45/4:335-338
- (84) Puente R, Guzman S, Israel E et al (2004) Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA?
Int J Gynecol Cancer 14/5:832-40
- (85) Choi SHMD, Kim SHMD, Choi HJMD et al. (2004) Preoperative Magnetic Resonance Imaging Staging of Uterine Cervical Carcinoma: results of Prospective Study.
J Comput Assist Tomogr. 28/5:620-627
- (86) De Bruijn HWA, Duk JM, van der Zee AGJ (1998); The Clinical Value of Squamous Cell Carcinoma Antigen in Cancer of the Uterine Cervix.
Tumor Biology 19:505-516
- (87) Kim SH, Choi BI, Han JK. et al. (1993) Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients.
J Comput Assist Tomogr. 17/4:633-640
- (88) Subak LL, Hricak H, Powell CB et al. (1995) Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging.
Obstet Gynecol. 86:43-50
- (89) Forstner R, Graf A (1999) Bildgebende Diagnostik im Staging gynäkologischer Karzinome.
Radiologe 39:610-618
- (90) Ming-Huei Sheu, Chen-Yen C, Wang JH et al. (2001) MR staging of clinical stage I and IIa cervical carcinoma: a reappraisal of efficacy and pitfalls.
Eur J Radiol. 38/3:225-231
- (91) Mitchell DG, Synder B, Coakley F et al. (2006) Early Invasive Cancer: Tumor Delineation by Magnetic Resonance Imaging, Computed Tomography, and Clinical Examination, Verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 186 Intergroup Study.
J Clin Oncol 24:5687-5694
- (92) Hansen MA, Pedersen PH, Andersson B et al. (2000) Staging uterine cervical carcinoma with low-field MR imaging.
Acta Radiol. 41/6:647-652
- (93) Ozsarlak O, Tjalma W, Schepens E et al (2003) The correlation of preoperative CT, MR imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma.
Eur Radiol 13:2338-2345
- (94) Schnürch H, Bender H (1999) Möglichkeiten der Rezidivbehandlung des Zervixkarzinoms.
Gynäkologe 32: 312-321
- (95) Silberer H, Wölber L, Fuchs L et al. (2007) Prätherapeutische Bestimmung des Tumorstadiums bei Patientinnen mit Zervixkarzinom- Vergleich von klinischer Untersuchung, NMR und CT
Geburtsh Frauenheilk 2007 67:837-842

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Definitionen Primärtumor nach FIGO (1994)	11
Tabelle 4-1: Gesamtzahl der entfernten LK pelvin/paraaortal pro Patientin n. Stadium (n=179)*	31
Tabelle 4-2: Patientinnen mit >10 positiven Lymphknoten	32
Tabelle 4-3: Lokalisation positiver Lymphknoten nach pT-Stadium (n=25)*	32
Tabelle 4-4: TNM Stadien (n=179)*	34
Tabelle 4-5: Histologischer Zelltyp (n=180)*	35
Tabelle 4-6: Lymphangiosis carcinomatosa (n=127)	36
Tabelle 4-7: Kollektivbeschreibung neoadjuvante Chemotherapie (n=9)	38
Tabelle 4-8: Operationskatalog (n=182)	39
Tabelle 4-9: postoperative Chemotherapie (n=6)	40
Tabelle 4-10: Bestrahlungsfeld der postoperativen Radiotherapie (n=32)*	41
Tabelle 4-11: Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Radikaloperation (n=182)	43
Tabelle 4-12: Anzahl Rezidivfälle nach Radikaloperation (n=182)	44
Tabelle 4-13: Kumulative Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit nach Radikaloperation (n=178)	44
Tabelle 4-14: Rezidivlokalisierung (n=27)	44
Tabelle 4-15: Einfluss des Alters auf das Sterberisiko, Cox Regression (n=182)	45
Tabelle 4-16: Einfluss des Alters auf das rezidivfrei Überleben, Cox Regression (n=182)	45
Tabelle 4-17: Nodalstatus und pT Stadium (n=169)	47
Tabelle 4-18: Überleben nach paraaortalen Lymphknotenstatus (n=182)	50
Tabelle 4-19: Rezidivfreiheit nach paraaortalen Lymphknotenstatus (n=182)	50
Tabelle 4-20: Vorkommen von positiven paraaortalen Lymphknoten n. Tumorstadium (n=179)	50
Tabelle 4-21: Parametriuminvasion und Nodalstatus (n= 171)	55
Tabelle 4-22: SCC-Ag präoperativ in Abhängigkeit von dem histologischen Zelltyp (n=132)	61
Tabelle 4-23: Auswertung der Fallverarbeitung	63
Tabelle 4-24: Coxregression Tod	63
Tabelle 4-25: Auswertung der Fallverarbeitung für das rezidivfreie Überleben	64
Tabelle 4-26: Coxregression rezidivfreies Überleben	64
Tabelle 4-27: Präoperative FIGO-Klassifikation versus postoperative pT-Einteilung (n=157)	65
Tabelle 4-28: Sensitivität und Spezifität der FIGO-Einteilung (n= 157) gegen pT- Stadium	66
Tabelle 4-29: Präoperative MRT Einschätzungen versus postoperative pT-Einteilung (n=41)	67
Tabelle 4-30: Sensitivität und Spezifität der pT-Stadieneinteilung im MRT (n= 41)	68
Tabelle 4-31: Präoperative CT Einschätzungen versus postoperative pT-Einteilung (n=35)	69
Tabelle-4-32: Sensitivität und Spezifität der pT-Stadieneinteilung im CT (n=35)	70
Tabelle 4-33: Sensitivität, Spezifität CT/ MRT bzg. Übereinstimmung mit pT-Stadium	70
Tabelle 4-34: Nodalstatus in der Computertomographieuntersuchung (n=36)	71
Tabelle 4-35: Nodalstatus in der Magnetresonanzuntersuchung (n=39)	71
Tabelle 4-36: Sensitivität und Spezifität für Nodalstatus von MRT (n=39) und CT (n=36)	71
Tabelle 8-1: TNM Definitionen Primärtumor	100
Tabelle 8-2: Abkürzungsverzeichnis	101

8.2 Diagrammverzeichnis

Diagramm 4-1: pT-Stadienverteilung (n=179)*	30
Diagramm 4-2: Lymphknotenstatus (n=182)	30
Diagramm 4-3: Gradingstufen (n=164)*	34
Diagramm 4-4: Ausmaß der Parametriuminfiltration (n=180)*	35
Diagramm 4-5: Resektionsstatus postoperativ (n=131)*	36
Diagramm 4-6: SCC-Ag präoperativ in µg/ l Boxplot nach histologischen Zelltyp (n=117).....	37
Diagramm 4-7: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit pT1 vs. pT2-4 nach Kaplan Meier (=179).....	46
Diagramm 4-8: Rezidivfreies Überleben pT1 vs. pT2-4 nach Kaplan Meier (n=179)	47
Diagramm 4-9: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit nach Nodalstatus nach Kaplan Meier.....	48
Diagramm 4-10: Rezidivfreies Überleben nach Nodalstatus nach Kaplan Meier	49
Diagramm 4-11: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Gradingstufen nach Kaplan Meier.....	51
Diagramm 4-12: Rezidivfreies Überleben für Gradingstufen nach Kaplan Meier	52
Diagramm 4-13: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Zelltyp nach Kaplan Meier	53
Diagramm 4-14: Rezidivfreies Überleben für Zelltyp nach Kaplan Meier.....	53
Diagramm 4-15: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Parametrienstatus n. Kaplan Meier.....	54
Diagramm 4-16: Rezidivfreies Überleben für Parametriuminvasion nach Kaplan Meier	55
Diagramm 4-17: Kum.Überlebenswahrscheinlichkeit Resektionsergebnisse nach Kaplan Meier	56
Diagramm 4-18: Rezidivfreiheit für Resektionsergebnisse nach Kaplan Meier.....	57
Diagramm 4-19: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für Lymphinvasion nach Kaplan Meier	58
Diagramm 4-20: Rezidivfreies Überleben für Lymphinvasion nach Kaplan Meier.....	59
Diagramm 4-21: Kum. Überlebenswahrscheinlichkeit für SCC-Ag nach Kaplan Meier.....	60
Diagramm 4-22: Rezidivfreiheit für SCC-Ag nach Kaplan Meier	60

8.3 TNM und FIGO Klassifikation

Tabelle 8-1: TNM Definitionen Primärtumor (T)

Tis		FIGO 0	Carcinoma in situ (intraepitheliales Karzinom)
T1		FIGO 1	Das Karzinom ist strikt auf die Zervix beschränkt (ohne Berücksichtigung der Ausbreitung auf das Corpus uteri)
	T1a1	FIGO 1a1	Mikroinvasives Karzinom (frühe Stromainvasion) Stroma-Invasion von nicht mehr als 3 mm in der Tiefe und einer Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm.
	T1a2	FIGO 1a2	Stroma- Invasionstiefe von >3 mm und nicht <5 mm bei einer Oberflächenausdehnung von nicht <7 mm
	T1b1	FIGO 1b1	Klinisch erkennbare Läsionen, nicht größer als 4 cm
	T1b2	FIGO 1b2	Klinisch erkennbare Läsionen, größer als 4 cm
T2		FIGO 2	Das Karzinom überschreitet die Zervix, erreicht die Beckenwand aber noch nicht
	T2a	FIGO 2a	Ohne Infiltration des Parametrium. Infiltration des oberen 2/3 der Vagina.
	T2b	FIGO 2b	Mit Infiltration des Parametriums aber keine Ausbreitung zur Beckenwand.
T3		FIGO 3	Das Karzinom erreicht die Beckenwand und/oder das Karzinom erreicht das untere Vaginaldrittel. Ebenfalls gehören alle Fälle mit tumorbedingter Hydronephrose oder stumme Niere zu diesem Stadium
	T3a	FIGO 3a	Beckenwand wird nicht erreicht
	T3b	FIGO 3b	Erreichen der Beckenwand
T4		FIGO 4	Das Karzinom überschreitet das kleine Becken oder infiltriert klinisch die Mukosa von Blase oder Rektum
		FIGO 4a	Ausbreitung auf angrenzende Organe des Beckens.
		FIGO 4b	Ausbreitung auf entfernte Organe im Körper.

Nx	keine Beurteilung der regionalen Lymphknoten möglich
pN0	kein Nachweis von Tumorabsiedelungen in den entnommenen Lymphknoten
pN1	Tumorbefall der regionalen Lymphknoten

Mx	fehlende Abklärung/Information über Fernmetastasen
M0	keine (bekannten) Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

8.4 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 8-2: Abkürzungsverzeichnis

Adeno	Adenomatöses Karzinom
Ca	Karzinom
CA 125	Cancer Antigen 125
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EKZ	Erythrozytenkonzentrate
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FFP	Fresh Frozen Plasma
5 FU	5Fluorouracil, Chemotherapeutikum
G	Grading: Differenzierungsgrad der Tumorzellen G1-G3 gut/ mäßig/ schlecht
Gy	Gray: Energiedosis in der Strahlentherapie
HE	Hysterektomie
Histo	Histologie, histologisch
HPV	Humanes Papillom- Virus
k.A.	keine Angaben
L	Lymphgefäßinvasionsstatus L0 :keine Lymphgefäßinvasion- L1: Lymphgefäßinvasion
LAP	Laparotomie
LARVH	Laparoskopisch-assistierte radikale vaginale Hysterektomie
LK	Lymphknoten
LSK	Laparoskopie
M	Metastasenstatus M0: negativer-, M1: positiver-, und Mx: unbekannter Status
Min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspin-Tomografie
n	Anzahl
N	Lymphknotenstatus pN0: negativer-, pN1:positiver und Nx: unbekannter Status
npW	negativ prädikativer Wert
OP	Operation
p	Signifikanz
PAP	Papanicolaou: Zytologische Zervixabstrichbewertung nach Papanicolaou
PD	Privatdozent
PE	Probeexzision
ppW	positiver prädikativer Wert
Prof	Professor
pT	pathohistologische Einteilung der Stadien
R	Resektion
RF	Raumforderung
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
T	Stadium T vom TNM System
TNM	Klassifikationssystem der anatomischen Ausdehnung einer malignen Erkrankung
TU	Todesursache
UKE	Universitätskrankenhaus Eppendorf Hamburg
UICC	Union internationale contre le cancer
V	Invasionsstatus der Tumorzellen in Venen V0:keine Veneninvasion- V1:positive Veneninvasion
WHO	World Health Organization
WM	Wertheim- Meigs

9 Danksagung

PD. Dr. med. Schwarz möchte ich für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und Überlassung des Themas sowie für die fachliche Betreuung, Beratung und Leitung danken.

Einen herzlichen Dank an Frau Dr. med Wölber für die intensive Hilfe und Unterstützung. Für die Unterstützung möchte ich auch Frau Dr. med Remmers und Frau Dr.med. Behrends danken.

Für die Informationen und Zusammenarbeit bedanke ich mich bei dem Krebsregister Hamburg und Frau Dr. med.Tribius aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie UKE.

Für die statistische Betreuung und Unterstützung bedanke ich mich bei Herrn Supplieth und bei Frau Gräfin zu Eulenburg, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, UKE.

Für viele kleine, aber wichtige Hilfestellungen bedanke ich mich bei Frau Roth und allen Archivmitarbeitern.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....