

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILF DES ABTEILUNGSLEITERS
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER
UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE UND OUTCOME BEIM ZERVIXKARZINOM STADIUM IB-IIA –
VERSORGUNGSLAGE UND THERAPIEABHÄNGIGE ERGEBNISQUALITÄT

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Cornelia Theresa
Becher

2022

„ - Deckblatt - „

„- Freiseite -“

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILF DES ABTEILUNGSLEITERS
PROF. DR. MED. OLAF ORTMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

THERAPIE UND OUTCOME BEIM ZERVIXKARZINOM STADIUM IB-IIA –
VERSORGUNGSLAGE UND THERAPIEABHÄNGIGE ERGEBNISQUALITÄT

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Cornelia Theresa
Becher

2022

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2022

Inhalt

1	Einleitung	9
1.1	Das Zervixkarzinom – Epidemiologie und Besonderheiten dieser Krebserkrankung	9
1.1.1	Epidemiologie	9
1.1.2	Zervixkarzinom und Humanes Papillom-Virus	10
1.1.3	Zervixkarzinom und HPV-Impfung	11
1.2	Histologie	14
1.2.1	Die häufigsten Typen	14
1.2.2	Der Unterschied zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom	14
1.3	Staging	15
1.3.1	FIGO versus UICC	15
1.3.2	FIGO-Staging beim Zervixkarzinom	17
1.3.3	Lymphknotenmetastasen	19
1.4	Diagnostik	20
1.4.1	Vom PAP-Abstrich zum verdächtigen Befund	21
1.4.2	Klinische Untersuchung	22
1.4.3	Einschub: Rein klinisches Staging?	23
1.5	Therapie	25
1.5.1	Operation	25
1.5.1.1	Hysterektomie	25
1.5.1.2	Trachelektomie	27
1.5.1.3	Lymphadenektomie	28
1.5.2	Adjuvante Therapie	29
1.5.2.1	Risikostratifizierung für ein mögliches Rezidiv	29
1.5.2.2	Radiatio und Chemotherapie	33
1.5.2.3	Nebenwirkungen der Radiatio und Chemotherapie	34
1.5.2.4	Therapieentscheidungen – Grenzen der Leitlinie	34
1.6	Zielsetzung	36
2	Patienten und Methoden	36
2.1	Studiendesign und -population	36
2.2	Datenerhebung und Pseudonymisierung	37
2.2.1	Pseudonymisierung	37
2.2.2	Datenerhebung	37
2.2.2.1	TNM-Status	37
2.2.2.2	FIGO- vs. UICC-Stadium	38
2.2.2.3	Histopathologie	38

2.2.2.4	Zusätzliche Informationen.....	39
2.2.2.5	OP-Formen.....	40
2.2.2.6	Adjuvante Therapien.....	41
2.2.2.7	Nach der Therapie.....	41
2.3	Das Tumorzentrum Regensburg.....	41
2.4	Einschlusskriterien.....	42
2.4.1	Einschlusskollektiv zur Beschreibung des Versorgungsstandes.....	42
2.4.2	Auswertekollektiv für die Überlebens-Analysen.....	44
2.4.3	Definition einzelner Subgruppen zur Auswertung des Überlebens.....	46
2.4.4	Tools für die statistische Analyse.....	47
3	Ergebnisse.....	49
3.1	Demographische Beschreibung der Studienpopulation:.....	49
3.1.1	Alter bei Erstdiagnose.....	49
3.1.2	Fallzahlen nach Diagnosejahr.....	50
3.2	Stadienverteilung.....	51
3.3	Histologie.....	51
3.3.1	Verteilung Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom.....	51
3.3.2	Grading.....	52
3.3.3	Lymphgefäß- und Veneninvasion.....	53
3.3.4	Risikostratifizierung.....	53
3.4	Charlson-Comorbidity-Index.....	54
3.5	Therapie: inklusive Übersicht der Therapiekombinationen.....	55
3.5.1	Gesamtübersicht aller Therapiekombinationen.....	55
3.5.2	Operationen.....	55
3.5.3	Lymphknoten.....	57
3.5.4	Therapiekombinationen: „Hysterektomie + “.....	58
3.5.5	Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Therapie.....	59
3.6	Überlebensanalysen.....	60
3.6.1	Follow-Up-Zeit.....	60
3.6.2	Gesamtüberleben im Auswertekollektiv.....	60
3.6.3	Gesamtüberleben nach Therapie.....	61
3.6.4	Gesamtüberleben nach Therapie, stratifiziert nach Risikogruppen.....	63
3.6.4.1	Gesamtüberleben in der low risk-Gruppe.....	63
3.6.4.2	Gesamtüberleben in der intermediate risk-Gruppe.....	65
3.6.4.3	Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe.....	67
3.6.1	Rezidivfreies Überleben nach Therapie.....	70
3.6.1.1	Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv.....	70

3.6.1.2	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie	71
3.6.1.3	Rezidivfreies Überleben in der low risk-Gruppe.....	73
3.6.1.4	Rezidivfreies Überleben in der intermediate risk-Gruppe.....	75
3.6.1.5	Rezidivfreies Überleben in der high risk-Gruppe.....	77
3.6.2	Überlebensanalyse abhängig von adjuvanter Radiatio	79
3.6.2.1	Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio im Gesamtkollektiv	79
3.6.2.2	Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der low risk-Population.....	81
3.6.2.3	Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Population.....	83
3.6.2.4	Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Population.....	85
3.6.3	Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio	86
3.6.3.1	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio im Gesamtkollektiv	86
3.6.3.2	RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe	88
3.6.3.3	RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe.....	90
3.6.3.4	RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe	92
4	Diskussion	95
4.1	Epidemiologie.....	95
4.2	Leitliniengerechte Therapie.....	96
4.3	Bewertung der definierten Risikofaktoren in anderen Studien.....	97
4.4	Outcome der Patientinnen nach Risikoprofil.....	98
4.5	Vergleich der kombinierten Radiochemotherapie mit alleiniger Radiotherapie	100
4.6	Limitationen	101
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	102
5	Zusammenfassung	102
6	Summary	103
7	Appendix	105
7.1	Abbildungsverzeichnis	105
7.2	Tabellenverzeichnis	105
7.3	Abkürzungsverzeichnis	107
8	Literaturverzeichnis.....	109
9	Danksagung.....	115

1 Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom – Epidemiologie und Besonderheiten dieser Krebserkrankung

1.1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist ein Malignom des Muttermundes. Weltweit ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste Malignom bei Frauen [1]. Es besteht ein großer Unterschied zwischen Industrienationen und Entwicklungsländern: Während die Inzidenz in den entwickelten Ländern bei ungefähr 10/100.000 Frauen pro Jahr liegt; ist sie in Gebieten wie Zentral- und Südamerika, Süd- und Südostasien und in Subsahara-Afrika bei 25/100.000 Frauen pro Jahr und größer. Ein Drittel aller diagnostizierten Zervixkarzinome entfällt allein auf Südasien. Auch die Mortalität ist durch ein höheres Stadium bei Diagnose und einer schlechteren medizinischen Versorgung deutlich höher [2].

Besonders die Einführung von Screening- und Präventionsmaßnahmen haben das Zervixkarzinom in den entwickelten Nationen seltener gemacht: In Deutschland beispielsweise sind nur 1,9% aller diagnostizierten Malignome bei Frauen Zervixkarzinome (2018) [3]. Das Lebenszeitrisko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, beträgt für Frauen in entwickelten Ländern 0,9% [4].

Die folgenden Daten wurden vom Robert-Koch-Institut erhoben und beziehen sich auf das deutsche Gesundheitssystem [3]: Die rohe Inzidenz beträgt hierzulande circa 10,5/100.000 (für 2016; 2012: 11,3/100.000) und ist dabei tendenziell sinkend (siehe Abbildung 1).

Abbildung 3.19.1b
Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, ICD-10 C53, Deutschland 1999–2018/2019,
Prognose (Inzidenz) bis 2022

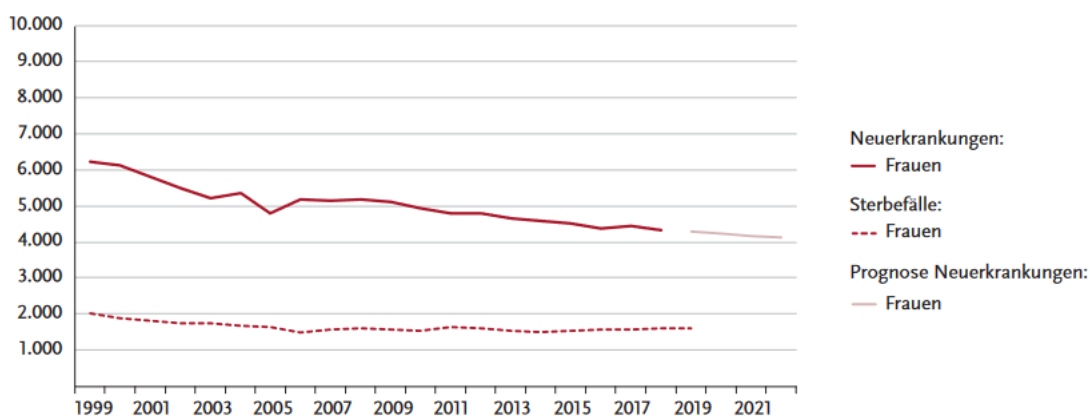


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle in absoluten Zahlen, RKI, Deutsches Krebsregister 2021 [3]

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt aktuell 55 Jahre. Zum Vergleich: Bei anderen gynäkologischen Krebserkrankungen sind die Patientinnen im Schnitt 10 bis 15 Jahre älter, so beispielsweise beim Endometriumkarzinom (68 Jahre) und beim Ovarialkarzinom (69 Jahre). Anhand der Abbildung 2 kann man den Erkrankungsgipfel um die Altersgruppen 40-64 Jahre erkennen. Außerdem sieht man, dass die Erkrankung bei Frauen, die jünger als 20 Jahre sind, quasi nicht vorkommt:

Abbildung 3.19.2
Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C53, Deutschland 2017–2018
je 100.000

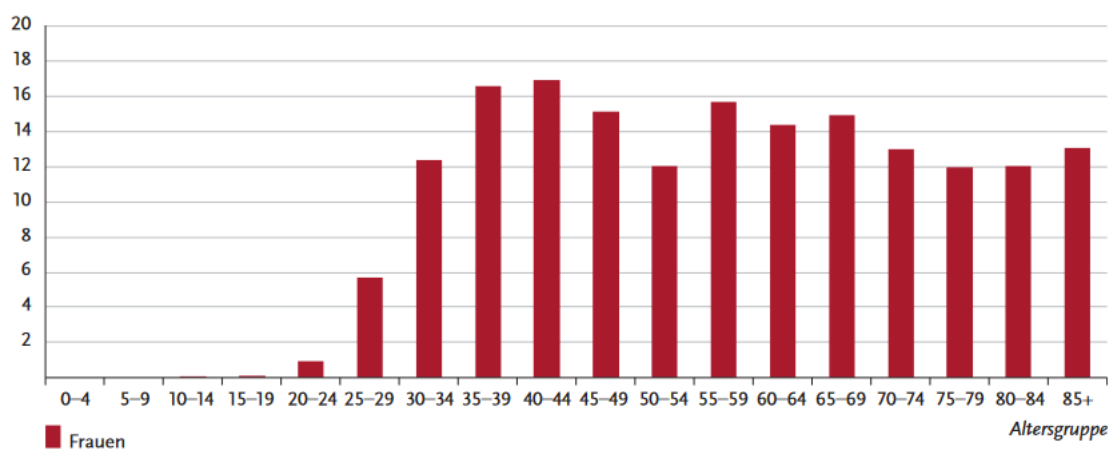


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten, RKI, Deutsches Krebsregister 2021

Bei der 5-Jahres-Überlebensrate reiht sich das Zervixkarzinom im Mittelfeld der weiblichen Genitalmalignome ein: Sie liegt bei 65% (relative Überlebensrate); dem gegenübergestellt das 5-Jahres-Überleben des Endometriumkarzinoms mit einer günstigeren Prognose (trotz höherem Erkrankungsalter): 78%. Am schlechtesten sind die Aussichten beim Ovarialkarzinom, dort beträgt das 5-Jahres-Überleben nur 42% (was auch damit zusammenhängt, dass der Tumor meist erst in einem späten Stadium entdeckt wird).

1.1.2 Zervixkarzinom und Humanes Papillom-Virus

Dabei finden sich in 99,7% aller Zervixkarzinome das Humane Papilloma-Virus (HPV), vor allem diejenigen Viren der Hochrisikogruppe (HPV 16,18); bei keiner anderen Neoplasie gibt es einen so deutlichen monokausalen Zusammenhang [5]. Erwiesene Risikofaktoren für eine Infektion mit HPV und damit die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einem

Zervixkarzinom zu erkranken, sind unter anderem: Zahlreiche Sexualkontakte und ein junges Alter beim ersten Geschlechtsverkehr. Wer beispielweise sechs oder mehr Sexualpartner hatte, verdreifacht sein HPV-Infektionsrisiko im Vergleich zu Frauen mit nur einem Sexualpartner [6]. Kondome wirken hierbei als Präventionsmaßnahme.

In Industrienationen befindet sich das Zervixkarzinom auf dem Rückmarsch: Dank regelmäßiger Screening-Untersuchungen und der seit neuerem verfügbaren HPV-Impfung konnte in den letzten Jahren ein deutlicher Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms verzeichnet werden – allerdings nur in den entwickelten Ländern. Seit 2007 empfiehlt die STIKO (Ständige Impfkommision), vor allem Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren gegen die Hochrisikotypen zu impfen. Andere Risikofaktoren sind unter anderem: Rauchen, ein niedriger sozioökonomischer Status, eine Infektion mit einer sexuell übertragbaren Krankheit wie Chlamydien und Herpes simplex, ein geschwächtes Immunsystem (z.B. Immunsuppression aufgrund HIV). Auch die Einnahme einer oralen Kontrazeption (Langzeiteinnahme) korreliert mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinomes. Dieser Zusammenhang besteht eher für ein kombiniertes Östrogen-Gestagen-Präparat als für eine reine Gestagen-„Pille“. Es steht zur Diskussion, ob die dauerhafte Einnahme einer oralen Kontrazeption nicht eher einen Confounder darstellt, da sie mit der Anzahl der Geschlechtspartner und ähnlichen Faktoren zusammenhängt [7].

Zusätzlich sind in Deutschland seit 1971 alle Frauen ab dem 20. Lebensjahr aufgerufen, die jährliche Krebsfrüherkennung mittels PAP-Abstrich wahrzunehmen [4, 8]. Im Mittel liegen zwischen Erstkontakt mit HPV und der definitiven Krebserkrankung 7 Jahre, deshalb wird eine Testung in jüngeren Jahren nicht als sinnvoll erachtet. Wie oben schon besprochen, ist das Zervixkarzinom bei Teenagern sehr selten.

1.1.3 Zervixkarzinom und HPV-Impfung

Hatte die STIKO im Jahr 2007 noch die Impfung von Mädchen im Alter von 12-17 Jahren empfohlen[9], so revidierte sie 2014 ihre Aussage und fordert jetzt: Impfung von 9-14 Jahren. Genauer gesagt bei Gardasil® (tetravalenter Impfstoff) für 9-13 Jahre und für Cervarix® (bivalenter Impfstoff) für 9-14 Jahre. Die Vorteile sind, dass erstens nur zwei Impfdosen in einem sechsmonatigen Abstand benötigt werden und dass überdies sichergestellt wird, dass die Impfung vor dem ersten Sexualkontakt vollzogen wird. Laut der STIKO „verliert [die Impfung] an Effektivität, wenn Mädchen geimpft werden, die zum Impfzeitpunkt bereits mit

einem der Impfstoff-HPV-Typen infiziert sind“. Sollte die Impfung bis zum vollendeten 14. Bzw. 15. Lebensjahr noch nicht vollzogen sein, sind drei Impfdosen notwendig [10]. Die Impfquote in Deutschland ist relativ niedrig, nämlich nur bei 35-40%. Interessanterweise lässt sich hier ein Rückgang verzeichnen: Während 1991 noch 40% der Mädchen geimpft wurden, sind es im 1996er Jahrgang nur noch 12% [11]. Die Impfung von Jungen im entsprechenden Alter ist in den USA schon längst eingeführt und wird auch in Deutschland bereits eifrig diskutiert: Im Juni 2018 erschien ein Epidemiologisches Bulletin des RKI, in dem zum ersten Mal die HPV-Impfung auch für Jungen empfohlen wird. Die Bedingungen sind die gleichen wie bei den Mädchen (Immunsisierung vor dem ersten Sexualkontakt etc.) [12].

Alle Impfstoffe richten sich gegen die kanzerogenen HPV-Stämme 16 und 18, die für circa zwei Drittel aller Zervixkarzinome verantwortlich sind. Der tetravalente Impfstoff schützt außerdem gegen die HPV-Typen 6 und 11, die mehr als 90% aller Genitalwarzen verursachen („Condylomata accuminata“). Seit 2016 ist der nonavalente Impfstoff „Gardasil 9“® auf dem deutschen Markt, der zusätzlich gegen folgende Stämme schützt: 31,33,45,52 und 58. Während HPV-Typen 16 und 18 60-70% aller Zervixkarzinome verursachen, sind die Typen 31, 33, 45, 52 und 58 immerhin für 15-20% verantwortlich. Diese sieben HPV-Stämme werden als Hochrisikotypen bezeichnet, da sie durchschnittlich für 75-90% aller Zervixkarzinome verantwortlich sind. Durch den neuen Impfstoff Gardasil 9® könnten demnach theoretisch bis zu 90% aller Malignome des Gebärmutterhalses verhindert werden[13, 14].

Der neue Impfstoff schlägt wie zuvor Gardasil® hervorragend an: Nach der abgeschlossenen dreizeitigen Immunisierung lag bei über 99,8% der Patientinnen eine Serokonversion vor[15]. Folgende Abbildung 3 soll die Impfstoffe besser visualisieren (die Zeitangaben beziehen sich auf die Zulassung)[15]:

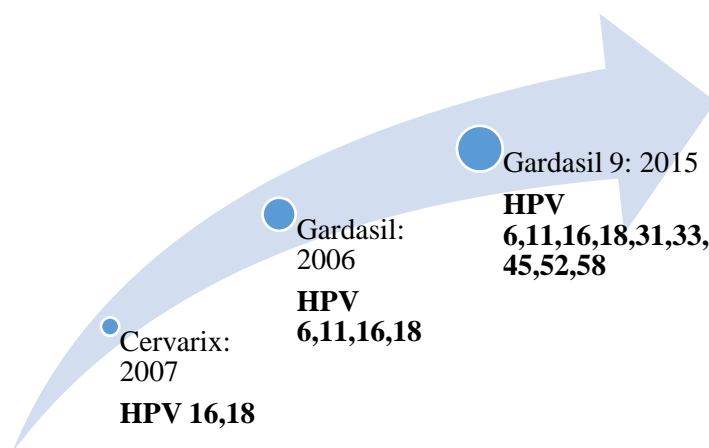


Abbildung 3: HPV-Impfstoffe im Lauf der Zeit

Die Impfung ist nebenwirkungsarm; es wird lediglich über lokale Rötung und Druckschmerz berichtet. Natürlich muss berücksichtigt werden, dass Langzeitfolgen in keiner Weise absehbar sind, da der erste Impfstoff (nämlich Gardasil®) erst 2006 zugelassen wurde.

Umstritten ist, ob die Impfung nur vorbeugend wirkt, also ausschließlich vor dem ersten Sexualkontakt appliziert werden sollte (Zielgruppe 9-15 Jährige); oder ob man auch ältere Frauen, die bereits Geschlechtsverkehr hatten und die sogar unter Umständen HPV-positiv sind, auch impfen sollte [16–18]:

Eine niederländische Studie des Jahres 2014 stellte einen molekularbiologischen Zusammenhang zwischen einer Cervarix®-Impfung und einem Rückgang von HPV-infizierten Tumorzellen her – nämlich über die Boosterung des angeborenen Immunsystems (verstärkte zytotoxische Aktivität der dendritischen Zellen und der NK-Zellen)[19].

Die randomisierte, doppelblinde VIVIANE-Studie (Ende 2016, multinational) testete bei über 10.000 Frauen über 25 (HPV-Durchseuchung bei circa 15%) die Wirksamkeit von Cervarix® (also den bivalenten Impfstoff gegen HPV-Typ 16 und 18) gegen das Placebo des Adjuvans (Aluminiumsulfat). Unabhängig vom HPV-Status der Patientinnen wurde eine protektive Wirkung gegenüber unspezifischen zytologischen Veränderungen und CIN (zervikale intraepitheliale Neoplasien) für die Typen 16 und 18 nachgewiesen. Überdies konnte eine Kreuzprotektion für andere HPV-Typen beobachtet werden (HPV-Typ 31, 45). Allerdings ist diese Studie mit Vorsicht zu genießen, da sie von GlaxoSmithKline, dem Hersteller von Cervarix®, finanziert wurde[17].

Eine relativ neue Studie (2018) zu diesem Thema ist ein *Systematic Review* aus der *Cochrane Database*: Sie konnten einen positiven, also protektiven, Effekt der Impfung vor allem bei Frauen nachweisen, die 26 Jahre oder jünger waren und zum Studienstart negativ für die Hochrisikotypen testeten [20].

Andere Studien konnten keine Empfehlung für eine Korrektur des Impfalters nach oben aussprechen. [21] So wird (zunächst) die Impfung in Deutschland nur bei Mädchen zwischen 9 und 17 Jahren von den Krankenkassen übernommen.

Außerdem wird diskutiert, ob das gynäkologische Screening-Programm, das aus PAP-Abstrich und Kolposkopie besteht, ersetzt werden sollte durch einen HPV-Test. Dies wird in einigen Ländern wie den USA oder den Niederlanden bereits durchgeführt[15].

Primäre Zervixkarzinome, also jene, die nicht durch die Viruslast verursacht wurden stellen eine Ausnahmeerscheinung dar: Die Frauenklinik in Wolfsburg führte 2009 ein *Review* namens „Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare

but distinct entity that can affect virgins and young adolescents.“ durch. Nur vier der 5.878 Patientinnen aus dem Studienkollektiv wiesen ein nachgewiesenermaßen HPV-negatives Karzinom auf. Außerdem fand man, dass alle diese Zervixkarzinome eher seltene histologische Typen aufweisen (beispielsweise Klarzeller oder endometrioides Karzinome) [22]. Dies legt einen anderen Entstehungsmodus nahe.

1.2 Histologie

1.2.1 Die häufigsten Typen

Den Großteil der Zervixkarzinome bilden verhornende und nicht-verhornende Plattenepithelkarzinome (auch squamös genannt), nämlich circa 80%. Ca. 15% machen die Adenokarzinome aus. An dritter Stelle folgen die adenosquamösen Karzinome, eine Mischung zwischen den beiden davor genannten. Die anderen Typen sind selten und werden hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt: So zum Beispiel neuroendokrine Großzeller/Kleinzeller, klarzellige Karzinome... [23].

Die Prädispositionsstelle für das Entstehen eines solchen Malignoms ist die Transformationszone der Portio (Portio vaginalis uteri). Dort geht das einschichtig hochprismatische Epithel des Uterus über in das unverhornt mehrschichtige Plattenepithel der Vagina.

1.2.2 Der Unterschied zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom

Im Folgenden sollen die zwei häufigsten Untertypen des Zervixkarzinoms verglichen werden. Sie werden nahezu gleich therapiert und unterscheiden sich doch in einigen Punkten erheblich.

Wie schon besprochen sind die Plattenepithelkarzinome mit ca. 80% die häufigsten Zervixkarzinome. Es wird außerdem häufig angenommen, dass die Assoziation zwischen HPV-Infektion und Zervix-Malignom in erster Linie für Plattenepithelkarzinome stimmt. Adenokarzinome werden klassischerweise eher mit einer genetischen Komponente in Verbindung gebracht. Folgendes ist dazu zu sagen: Während in 99,7% aller Zervixkarzinome HPV nachgewiesen werden kann, stimmt dies für die Untergruppe des Adenokarzinoms nur in 82% der Patientinnen [24]. Die HPV-Infektion bleibt allerdings auch für das Adenokarzinom DER Risikofaktor. In einer spanischen Multicenter-Studie von 2006 wurde

die Odds Ratio für respektive HPV- positive und -negative Frauen berechnet, an einem Zervixkarzinom zu erkranken: HPV-positive Frauen hatten hier ein 80-mal höheres Risiko als HPV-negative (OR 81,3; CI 95%) [24].

Obwohl insgesamt die Inzidenz des Zervixkarzinoms sinkt (jedenfalls in den entwickelten Ländern), steigt sie für den Subtyp des Adenokarzinoms: In einer amerikanischen Kohortenstudie von 2000 entdeckten Smith *et al.*, dass über die letzten 24 Jahre die Inzidenz des Adenokarzinoms stetig gestiegen war. Daraus wurde geschlossen, dass unsere bisherigen Screening-Methoden Vorstadien des Adenokarzinoms nicht gut erfassen können [25]. *Alfsen et al.* analysierten in ihrer Arbeit von 2000 alle nicht-squamösen Zervixkarzinome in Norwegen von 1966-1990. Sie fanden, dass die Inzidenz vor allem in der Altersgruppe der jungen Frauen bis 35 anstieg. Außerdem fand ein Shift zum endometrioiden Typ statt [26].

Auch in den Überlebensraten zeichnen sich Unterschiede ab: Innerhalb der ersten fünf Jahre Follow-Up überlebten bei *Irie et al.* 91,7% der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom. Demgegenüber erwartete Patientinnen mit Adenokarzinom eine deutlich schlechtere Prognose: eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77,9% (alle Pat. wiesen ein Stadium IB-IIB auf). Einen Erklärungsversuch lieferte die Studie gleich mit: Das Adenokarzinom neigt viel stärker dazu, Lymphknotenmetastasen auszubilden: 31,6% versus 14,8% beim Plattenepithelkarzinom. Außerdem sprachen diese Patientinnen schlechter auf die adjuvante Radiotherapie an [27].

Zusammenfassend ist das Adenokarzinom also das Malignom der jüngeren Frau. Es wird außerdem durch ein aggressiveres Verhalten und eine steigende Inzidenz charakterisiert. Die Häufigkeitsverteilung zwischen den einzelnen Typen beträgt ca. 80% für das Plattenepithelkarzinom, und ist für das Adenokarzinom in den letzten 25 Jahren von 10% auf 20% gestiegen [23].

1.3 Staging

1.3.1 FIGO versus UICC

Die FIGO- und UICC-Klassifikation sind beide grundsätzlich klinische Staging-Tools, im Gegensatz zur TNM-Klassifikation (postoperative pathologische Beurteilung des Resektats). Nun soll hier der Unterschied erläutert werden:

Die FIGO-Einteilung stammt von der FIGO, also der *Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique* (1954 gegründet). Sie beschreibt primär die anatomische Ausbreitung des Tumors (siehe Tab 1).

Tabelle 1: Grundschemata der FIGO-Stadien für gynäkologische Malignome, nach der aktuellen FIGO-Klassifikation [28]

STADIUM	BEFUND
0	Carcinoma in situ
I	Tumor auf das Ausgangsorgan begrenzt
II	Tumor auf das angrenzende Gewebe ausgedehnt
III	Ausdehnung bis zum nächsten Organ
IV	Einbruch in angrenzendes Organ, Fernmetastasen

Um diese Matrix auf das Zervixkarzinom anzuwenden: Im FIGO-Stadium I ist der Tumor allein auf die Zervix beschränkt; Stadium II beschreibt die Ausbreitung auf Vagina und Parametrien. FIGO III ist noch weiter fortgeschritten und FIGO IV bezeichnet den metastasierten Gebärmutterhalskrebs (genauer gesagt IVB, IVA ist allerdings sehr selten).

Die UICC-Einteilung stammt von der *Union Internationale Contre le Cancer* (1933 gegründet). Dem Namen entsprechend finden sich in dieser Einteilung alle Malignome wieder, nicht nur die gynäkologischen. Diese Klassifikation ist sehr ähnlich zur FIGO-Einteilung (orientiert sich ebenfalls am T-Status), mit einem entscheidenden Unterschied: Der Lymphknotenstatus hat auf das FIGO-Stadium keinen Einfluss, auf das UICC-Stadium jedoch sehr wohl. In der UICC-Klassifikation erhält die Patientin sofort mindestens das **Stadium IIIB**, wenn die Lymphknotenbiopsie positiv ausfällt (siehe Tab. 2); dies ist bei der FIGO-Einteilung nicht der Fall.

Tabelle 2: UICC-Klassifikation, nach der s3-Leitlinie [23]

UICC-STADIUM	TNM KATEGORIEN		
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Die Entscheidung für die FIGO-Klassifikation wurde ganz bewusst getroffen, da auf diese Weise Patientinnen mit einer lokal begrenzten Tumorausbreitung **und** Lymphknotenmetastasen eingeschlossen werden konnten. Ein N1-Status ist für sich gesehen ein Risikofaktor für ein Rezidiv, deshalb sind diese Patientinnen ganz besonders interessant für die statistische Analyse des Benefits einer Radiochemotherapie (ausführlicher weiter unten beschrieben).

1.3.2 FIGO-Staging beim Zervixkarzinom

Die folgende Zusammenfassung des FIGO-Stagings (Tab. 3) ist eine Zusammenfassung aus einem Grundsatz-Artikel des FIGO-Committee von 2000 [28], der überarbeiteten FIGO-Klassifikation zu gynäkologischen Malignomen von *Pecorelli S.* (2009) [29], der aktuellen s3-Leitlinie von 2014 [23] und der zum Zeitpunkt des Verfassens gültigen 7. TNM-Klassifikation [30].

Tabelle 3: TNM-Status gemäß der Deutschen Krebsgesellschaft

T-STATUS EIGENSCHAFTEN DES TUMORS	
T1	Auf den Gebärmutterhals beschränkt
T2	Breitet sich jenseits der Zervix aus, allerdings nicht bis zur Beckenwand UND nicht bis zum unteren Drittel der Scheide
T3	Infiltriert bis zur Beckenwand UND/ODER bis zum unteren Drittel der Scheide UND/ODER beeinträchtigt eine Niere (Hydronephrose)
T4	Infiltriert die Schleimhaut von Blase UND/ODER Rektum oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens

Wenn im folgenden Text von „Stadium“ oder ähnlichem die Rede ist, ist immer das FIGO-Stadium gemeint. Stadium I bezeichnet Karzinome, die auf den Uterus begrenzt sind. Bei IA handelt es sich nur um mikroskopisch kleine Läsionen bis zu Herden von 7mm in horizontaler Ausdehnung. Hier gibt es eine weitere Unterteilung in IA1 (Stromainvasion 3mm und weniger) und IA2 (Stromainvasion größer 3mm) IB wird definiert als klinisch sichtbar beziehungsweise größer als IA2. IB1 wiederum sind die Tumoren die kleiner oder 4 Zentimeter groß sind, und IB2 dementsprechend die Tumoren mit 4 oder mehr Zentimetern horizontaler Ausdehnung.

Im Gegensatz dazu hat sich der Tumor im Stadium II bei Erstdiagnose schon jenseits des Uterus ausgebreitet, aber nicht zur Beckenwand und auch nicht zum unteren Vaginaldrittel. Im Stadium IIA sind außerdem die Parametrien, der Halteapparat des Uterus, noch nicht befallen; aber in IIB (IIA wird wiederum in IIA1 und IIA2 getrennt, der Cut-Off sind 40mm und kleiner bzw. größer 40mm).

Der Vollständigkeit halber sollen hier die restlichen Stadien kurz umrissen werden: Im Stadium IIIA ist das untere Drittel der Vagina mitbefallen, und in IIIB erreicht der Tumor die Beckenwand, unter Umständen werden dabei die ableitenden Harnwege komprimiert (beispielsweise Hydronephrose).

Stadium IV infiltrierte in Blase oder Rektum, oder der Tumor überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens. Sobald bei einer Patientin Fernmetastasen entdeckt wurden, erhielt sie in beiden Klassifizierungen das Stadium IVB; diese tauchen also nicht in der Studie auf.

Durch Abbildung 4 sollen die Stadien noch einmal besser visualisiert werden:

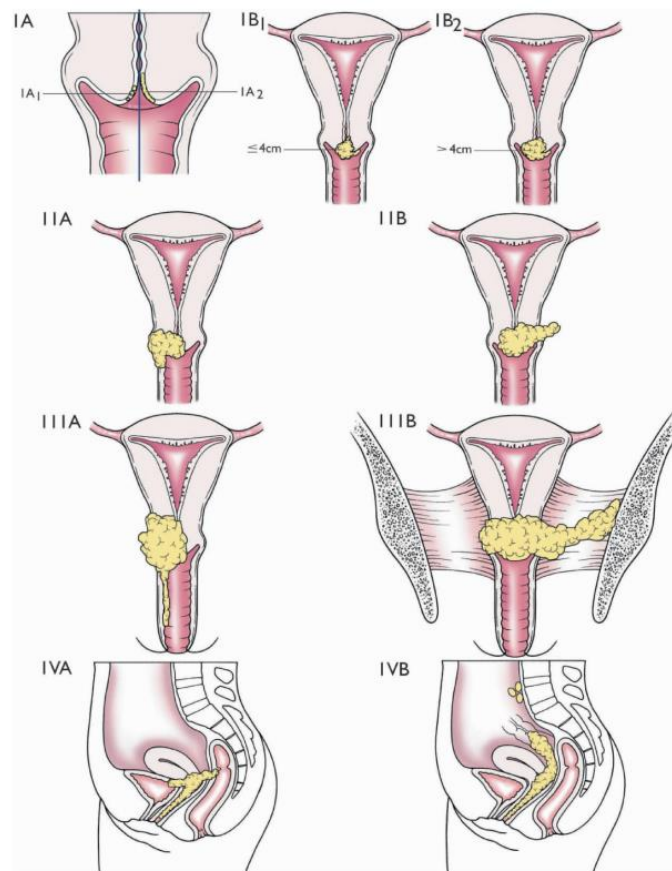


Abbildung 4: Aus: Carcinoma of the Cervix Uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2006; 95 [1]

Abbildung 5 verdeutlicht, warum beim Zervixkarzinom in den meisten Fällen gute Heilungschancen bestehen: in 43% der Erkrankungsfälle wird der Tumor bereits im Stadium I gefunden, wenn er also noch auf die Zervix beschränkt ist. In 44% der Fälle wird er erst in den Stadien III oder IV entdeckt, in denen keine Hoffnung auf eine kurative Hysterektomie mehr besteht.

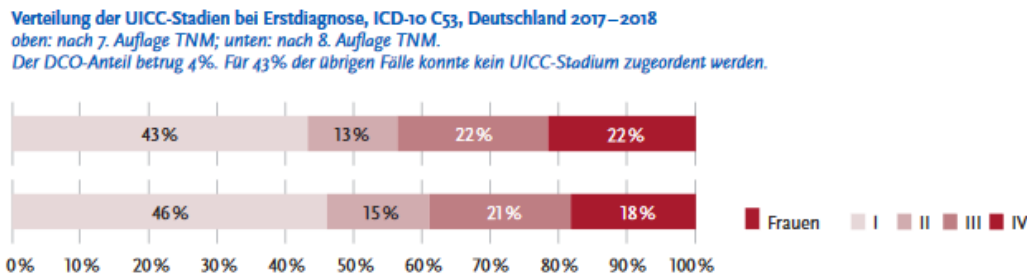


Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, RKI, Deutsches Krebsregister 2021

Dementsprechend ist auch das 5-Jahres-Überleben stark abhängig vom Stadium bei Erstdiagnose: 93% der Frauen in Stadium I überleben laut aktuellen Daten des RKI fünf Jahre; im Stadium II sind es nur noch 67%. Im Stadium III beträgt das 5-Jahres-Überleben 57%; und im Stadium IV nur noch 22% (alles UICC-Stadium) [3].

Bei Lee *et al.* (1989) unterschieden sich die 5-Jahres-Überlebensraten für IB und IIA folgendermaßen: 86,1% versus 71,7%. Der Unterschied wurde aber dramatischer, wenn man den Lymphknotenstatus miteinbezog: Das 5-Jahres-Überleben für LK-negative IB war 87,7% und für LK-positive war 73,1%; dahingegen für LK-negative IIA 79,8% und für LK-positive IIA 40,9% (954 Probandinnen).

1.3.3 Lymphknotenmetastasen

In diesem Zusammenhang ist es wichtig „Fernmetastasen“ beim Gebärmutterhalskrebs zu definieren. Fernmetastasen sind hier zum einen Tumorabsprengsel in anderen Organen (z.B. der Lunge oder dem Peritoneum), teilweise werden aber auch befallene Lymphknoten schon als Fernmetastasen klassifiziert. Hier sind die unterschiedlichen LK-Stationen sehr relevant: Vereinfacht unterscheidet man klinisch zwischen pelvinen und paraaortalen LK-Metastasen. Paraaortale positive Lymphknoten werden als Fernmetastasierung gezählt. Sowohl in FIGO als auch in UICC wird diesen Patienten das Stadium IVB zugewiesen, indem nur noch mit

palliativer Intention therapiert wird. Wenn in dieser Dissertation also von LK-Befall bzw. N1-Status gesprochen wird, bezieht sich das auf einen positiven **pelvinen** Lymphknotenstatus, da Patientinnen mit paraaortalen LK-Metastasen über ihr zu hohes Stadium von der Studie ausgeschlossen wurden. Dieser wichtigen Unterscheidung wird im laparoskopischen Staging Rechnung getragen: Zuerst werden die pelvinen Lymphknoten biopsiert. Wenn man hier einen N1-Status im Schnellschnitt findet, werden auch paraaortale LK entnommen.

Am häufigsten metastasiert das Zervixkarzinom in die externen iliakalen und die obturatorischen Lymphknoten [31]. Der Fund positiver Lymphknoten hat eine hohe Relevanz: *Hosaka et al.* fanden in ihrer Arbeit von 2011, dass sich mit jeder gefundenen Lymphknotenmetastase das 5-Jahres-Überleben deutlich verschlechtert: War es bei einer LK-Metastase noch bei 93,3%, fällt es für 2 Metastasen auf 77,3%, für drei auf 33,3% und für vier und mehr auf 13,8% [32]. Dementsprechend gelten Lymphknotenmetastasen als unabhängige prognostische Marker für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit; und dementsprechend aggressiver fällt auch die Therapie bei einem solchen Befund aus.

1.4 Diagnostik

Die Diagnosefindung und anschließende Therapieauswahl unterliegen zusammenfassend folgendem Ablauf: Der niedergelassene Gynäkologe erhebt kolposkopisch einen auffälligen Befund; teilweise im Rahmen einer Routineuntersuchung, teilweise nach anamnestisch erfragten Symptomen wie Kontaktblutung bei Geschlechtsverkehr [33]. Es wird ein Abstrich entnommen, der mindestens PAP IIIID entspricht. Dann erfolgt eine Konisation oder fraktionierte Abrasio, die je nach Tumorstadium auch schon die endgültige Therapie darstellen kann. (bei Stadium IA1 und bestimmten Voraussetzungen, ausführlicher unten beschrieben). Die histologische Aufarbeitung des Konisats bzw. Materials ergibt das vorläufige Stadium. (z.B.: cIIA) Die weitere Therapie erfolgt in der Klinik. Dann erfolgt eine diagnostische Laparoskopie, bei dem mehrere Lymphknotenproben im Schnellschnitt auf Tumorzellen untersucht werden. Auf dieser Basis erfolgt die Indikationsstellung der OP, inklusive der Frage, wie radikal die Lymphadenektomie ausfallen soll. Es wird vorläufig festgelegt, ob eine adjuvante R(C)T stattfinden soll.

Die radikale Hysterektomie wird durchgeführt (meist Piver II oder III). Sollten Risikofaktoren wie z.B. positive Resektionsränder vorliegen, kann danach eine R(C)T erfolgen. Postoperativ kann der Pathologe aus dem Resektat den pTNM ermitteln [34].

Nun soll im Folgenden genauer auf die einzelnen Stationen eingegangen werden:

1.4.1 Vom PAP-Abstrich zum verdächtigen Befund

Klassische Erstsymptome des Zervixkarzinoms sind abnorme Blutungen bzw. Kontaktblutung nach Geschlechtsverkehr. Wegweisend können außerdem vaginaler Ausfluss oder Schmerzen des unteren Rückens sein [28]. In den frühen Stadien, um die es in dieser Dissertation geht, fällt das Karzinom allerdings oft im Rahmen eines Vorsorge-Abstriches auf [28]. Essentieller Teil der gynäkologischen Routineuntersuchung, auch Krebs-Früherkennung genannt, sind der PAP-Abstrich (nach Papanicolaou) und die klinische Untersuchung. Jede Frau ab 20 Jahren in Deutschland soll einmal im Jahr einen Routine-Abstrich durchführen lassen, um Vorstufen des Zervixkarzinoms schneller zu entdecken. Zum Ablauf: Der Gynäkologe führt eine SpekulumEinstellung durch, um Vagina und Portio visuell beurteilen zu können. Dann wird unter Einsicht ein Abstrich, v.a. der Transformationszone, durchgeführt [34]. Die möglichen Ergebnisse dieses Testes sind in der Tabelle 4 zusammengefasst:

Tabelle 4: PAP-Befunde nach der Münchner Nomenklatur (vereinfacht dargestellt) [35]

PAP-KLASSE	BEFUND
PAP 0	Zellabstrich unzureichend
PAP I	Normalbefund, unauffällig
PAP II	Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert
PAP III	Unklare bzw. zweifelhafte Befunde
PAP IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung
PAP IV	Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms
PAP V	Malignome

PAP IV und V fordern eine weitere Diagnostik und zeitnahe Therapie. IIID dagegen ist Ausdruck eines dysplastischen Befundes, der sich auch spontan wieder rückbilden kann. Deshalb werden hier (und bei III) nur Kontrollabstriche in einem kleineren Abstand implementiert: Bei CIN1 (zervikale intraepitheliale Neoplasie 1. Grades, also „leicht“) soll der Abstrich nach 6 Monaten wiederholt werden und bei CIN2 („mäßige“ Neoplasie) nach 3 Monaten. Wenn sich der PAP-Befund nach 12 Monaten (6 bei CIN2) nicht normalisiert hat, wird weiterführende Diagnostik fällig (nach der aktuellsten Version der Münchner Nomenklatur von 2014) [35].

Vor allem die Spezifität, also die Fähigkeit, Gesunde als „gesund“ herauszufinden, ist beim PAP-Abstrich fast bei 100% (98% bei *Coste et al.*, 2003). Die Sensitivität dagegen lag in der obengenannten Arbeit nur bei 51%; dies kann nur durch regelmäßige Wiederholung des Testes ausgeglichen werden: Ab dreimaliger Wiederholung innerhalb der Routine-Untersuchung erhöht sich die Sensitivität auf circa 90% [36].

Die Relevanz der Bestimmung des HPV-Typs ist noch umstritten: Sie erlaubt allein Aussagen über das onkogene Potential des jeweiligen Virus; und nicht darüber, ob eine Dysplasie vorliegt.

1.4.2 Klinische Untersuchung

Nach einem auffälligen PAP-Abstrich wird eine Kolposkopie durchgeführt. Mit der enthaltenen Lupe kann vor allem der Gebärmutterhals dreidimensional und in unterschiedlichen Vergrößerungen betrachtet werden. Ein wichtiger Faktor für die Zuverlässigkeit der Kolposkopie ist, ob die Transformationszone einsehbar ist. Dies ist bei postmenopausalen Frauen oft nicht gegeben, da die Transformationszone nach innen in den Zervikalkanal gewandert ist.

In der nativen Kolposkopie fallen vor allem Leukoplakien, also nicht abwischbare weiße Beläge, als potenzielle Gewebeentartung auf. Diese visuell auffälligen Areale werden mit verdünnter Essigsäure oder Iodlösung betupft. Verändertes Gewebe reflektiert das Licht stärker und erscheint daher weiß; man spricht deshalb auch von „essigweißem Epithel“. Aus diesen verdächtigen Arealen werden nun Proben entnommen: Auf einen kolposkopisch auffälligen Befund der Ektozervix folgt eine Knipsbiopsie; etwaige Befunde der Endozervix werden durch eine endozervikale Kürettage abgeklärt. Diese Probe wird von einem Pathologen je nach Schweregrad der Gewebeveränderung in CIN 1 – CIN 3 eingeteilt [37].

Allerdings sind Zytologie und kolposkopisch-gestützte Biopsie keine fehlerfreien Diagnostika: In einer 1991 veröffentlichten *Single-Center-Studie* von *Joseph et al.* wurden bei 772 Pat. der zytologische Abstrich und die Biopsie mehrfach durchgeführt und verglichen. Zwischen zytologischem und histopathologischem Ergebnis ergaben sich teilweise erhebliche Diskrepanzen: So wies die Zytologie in jener Kohorte eine Sensitivität von 90% und eine Falsch-Negativ-Rate von 11% auf. Die kolposkopisch-gesteuerte Biopsie wies dagegen eine Sensitivität von 97% und eine Falsch-Negativ-Rate von nur 2,7% auf. Gründe hierfür können z.B. Fehler in der Probenentnahme, Fehler in der Detektion oder Fehler der Interpretation sein [38].

Ebenfalls wichtig bei der Diagnosefindung ist die Tastuntersuchung: Zunächst führt der Gynäkologe einen Zeigefinger in die Vagina ein und überprüft das Vorliegen von Knoten oder Verhärtungen. Dann wird die zweite Hand auf die Bauchdecke der Patientin gelegt; so können die Gebärmutter und ihre Anhangsgebilde ertastet werden. Unter Zuhilfenahme eines

weiteren Fingers im Rektum kann eine eventuelle Infiltration in den Enddarm erkannt werden [34].

Der Grundstein der Diagnostik ist somit gelegt; und falls diese Untersuchungen nicht bereits im Krankenhaus geschehen sind, erfolgt die stationäre Überweisung.

1.4.3 Einschub: Rein klinisches Staging?

Das Zervixkarzinom ist die einzige Entität in der Gynäkologie, bei der die Stadieneinteilung immer noch rein klinisch erfolgt (im Gegensatz zu den anderen gynäkologischen Malignomen, bei denen die reine Klinik durch das chirurgische Staging und/oder Bildgebung ergänzt wurde) [28]. Dieser Status Quo wird auch in der S3-Leitlinie kritisch gesehen:

„Die [...] weiterhin ausschließlich digital-manuelle[...] und lokoregionär-basierte[...] prätherapeutische[...] Klassifikation nach FIGO ohne Berücksichtigung des pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenstatus oder der Tumorbiologie erschwert die eindeutige tumorspezifische Therapiewahl.“[23].

Zwei Arbeiten beschäftigten sich speziell mit dem Thema, welche Diagnose-Modalität besser eine parametran Invasion des Zervixkarzinoms erfassen, also ein Stadium IIA und B unterscheiden kann. Diese Distinktion ist hochrelevant, da ab dem Stadium IIB die Empfehlung zur primären Radiochemotherapie ausgesprochen werden kann. Beide Studien kamen zum Ergebnis, dass insbesondere eine parametran Beteiligung deutlich besser mit dem MRT ausgeschlossen werden kann [39, 40]. Diesen Konflikt betreffend hat die aktuelle Leitlinie zwei Empfehlungen ausgesprochen (siehe Tab. 5 und 6):

Tabelle 5: Empfehlung zum Becken-MRT aus der s3-Leitlinie

	<i>Evidenzbasierte Empfehlung</i>
<i>Empfehlungsgrad</i>	
B	„Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom FIGO-Stadium ab IB2 und bis einschließlich III sollten ein MRT-Becken zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erhalten. Patientinnen, bei denen aus technischen Gründen ein MRT-Becken nicht durchgeführt werden kann, sollten ein CT-Becken erhalten.“

Tabelle 6: Empfehlung zum CT-Thorax aus der S3-Leitlinie (EK bedeutet Expertenkonsens)

	<i>Konsensbasierte Empfehlung</i>
EK	„Patientinnen mit histologisch gesichertem Zervixkarzinom ab FIGO-Stadium IB2 sollten ein CT-Thorax/Abdomen zur Beurteilung der extrapelvinen Tumorausbreitung erhalten.“

Nach wie vor findet also die Stadieneinteilung klinisch statt, mit dem Fokus auf folgenden Untersuchungsmethoden (es müssen nicht alle angewandt werden):

- Inspektion und Palpation (inklusive rektovaginaler Palpation für etwaigen parametranen Befall)
- Kolposkopie, Hysteroskopie
- Zystoskopie, Rektoskopie
- Endozervikale Kürettage/Konisation

Bildgebende Verfahren (v.a. Röntgen-Thorax, CT-Thorax, CT-Abdomen, MRT-Abdomen) und eine diagnostische Laparoskopie sind von großer Wichtigkeit zur Beurteilung einer etwaigen Metastasierung, fließen aber nach wie vor nicht in die klassische Stadieneinteilung mit ein. Dieser Grundsatz wird allerdings mehr und mehr aufgeweicht zugunsten einer multimodalen Stadieneinteilung (siehe Abbildung 7 aus dem Update der S3-Leitlinie vom März 2021).

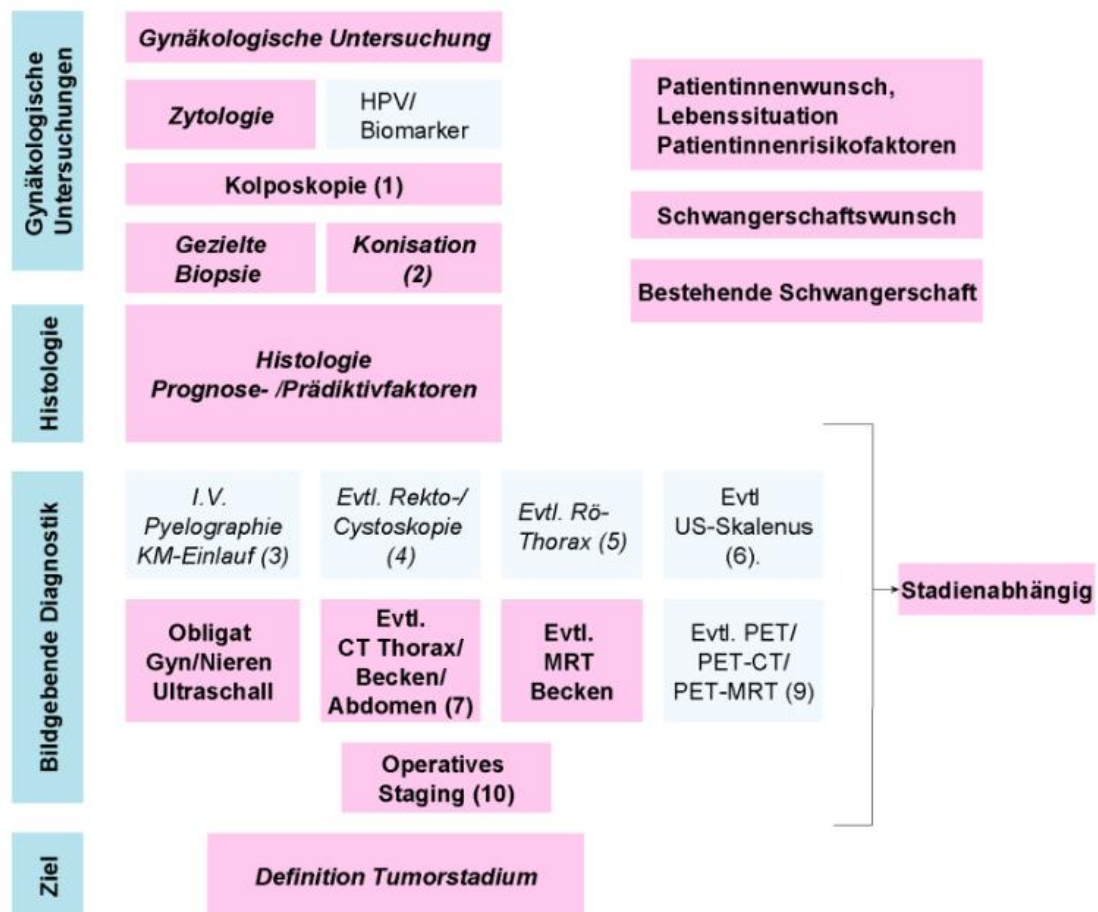


Abbildung 6: Diagnosefindung und Stadieneinteilung lt. S3-Leitlinie, März 2021 [23]

1.5 Therapie

1.5.1 Operation

1.5.1.1 Hysterektomie

Am Ende des Kapitels fasst die Abbildung 9 die Therapieoptionen abhängig vom Krankheitsstadium zusammen. In den Anfangsstadien des Zervixkarzinoms steht zu Beginn der Therapie immer die Operation. Im Stadium IB und IIA bedeutet dies die (radikale) Hysterektomie. Am häufigsten werden die Uterusexstirpationen nach **Piver II oder III** durchgeführt (früher auch als Wertheim-Meigs-OP bezeichnet): Sie beinhalten die Resektion des Uterus, des oberen Teils der Vagina, eine pelvine (und paraaortale) Lymphadenektomie und bei Piver III außerdem eine **Entfernung des kompletten Parametriums** (wird als *En-Bloc*-Resektion bezeichnet; bei Piver II wird nur ein Teil des Parametriums entfernt; genauer ausgeführt in Tab. 7).

Tabelle 7: Operationstechniken der Hysterektomie nach Piver et al., 1974 publiziert [41]

OPERATIONSMODUS	VORGEHEN
PIVER I	Extrafasziale Hysterektomie
PIVER II	Modifizierte radikale Hysterektomie: extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren
PIVER III	Klassische radikale Hysterektomie: Resektion des oberen Vaginaldrittels; Resektion des kompletten Parametriums; Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase (Aussparung im Lig. pubovesicale)
PIVER IV	Erweiterte radikale Hysterektomie: wie Piver III + vollständiges Herauslösen der Ureteren auch aus dem Lig. pubovesicale; + umfänglichere Resektion der Vagina
PIVER V	Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuplantation

Diese Einteilung wurde schon 1974 von Piver und Rutledge entwickelt [41]. 2008 kam die Querleu-Morrow-Klassifikation auf: 4 Typen (statt 5 wie bei Piver) der radikalen Hysterektomie von A-D werden anhand der lateralen Ausdehnung der Resektion unterschieden. Zusätzlich werden 4 Lymphknoten-Level eingeführt, die nicht zur klassischen Einteilung pelvin/paraaortal passen[42]. Diese Einteilung konnte sich aber bisher nicht durchsetzen.

Sämtliche Operationstechniken (laparoskopisch, offen, vaginal) zu beschreiben, würde den Rahmen dieses Kapitels sprengen. Doch zur Veranschaulichung, wie lange die Hysterektomie schon eine Rolle in der Medizin spielt und in wie viele Unterarten sie sich aufspaltet, soll in Abbildung 8 (Format direkt aus der Leitlinie übernommen) gezeigt werden:

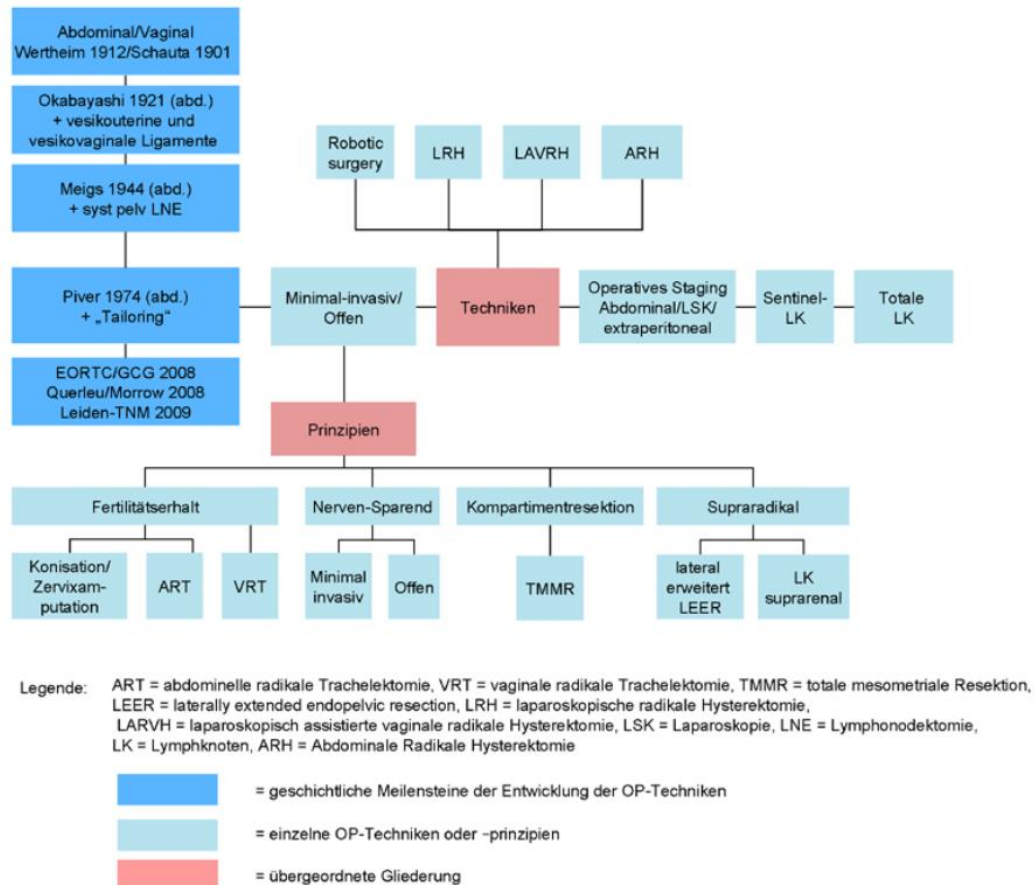


Abbildung 7: Entwicklung der Hysterektomie seit 1901 [23]

1.5.1.2 Trachelektomie

Die Trachelektomie ist eine Möglichkeit zur fertilitätserhaltenden Therapie von jungen Frauen. Dementsprechend wird sie nur prämenopausal und bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung in Erwägung gezogen. Die radikale Trachelektomie (einfache wird nicht empfohlen) beinhaltet eine Resektion der Zervix plus eine Scheidenmanschette, außerdem eine radikale pelvine und parametrane Lymphadenektomie. Sie wird nur Patientinnen mit dem Stadium IB1 oder kleiner ohne Risikofaktoren (darauf wird im nächsten Kapitel näher eingegangen) angeboten; und der Tumor soll ≤ 2 cm sein. Der Vaginalstumpf wird mit dem verbleibenden Uterus zusammengeführt. Wenn die Patientin schwanger wird, muss eine Permanentcerclage erfolgen; das heißt, dass der Muttermund operativ geschlossen wird. Ein verkürzter, bzw. non-existenter Muttermund zieht notwendigerweise eine Zervixinsuffizienz nach sich. So wird in der Geburtshilfe ein Geburtskanal mit erhöhtem Infektionsrisiko des Fötus bezeichnet.

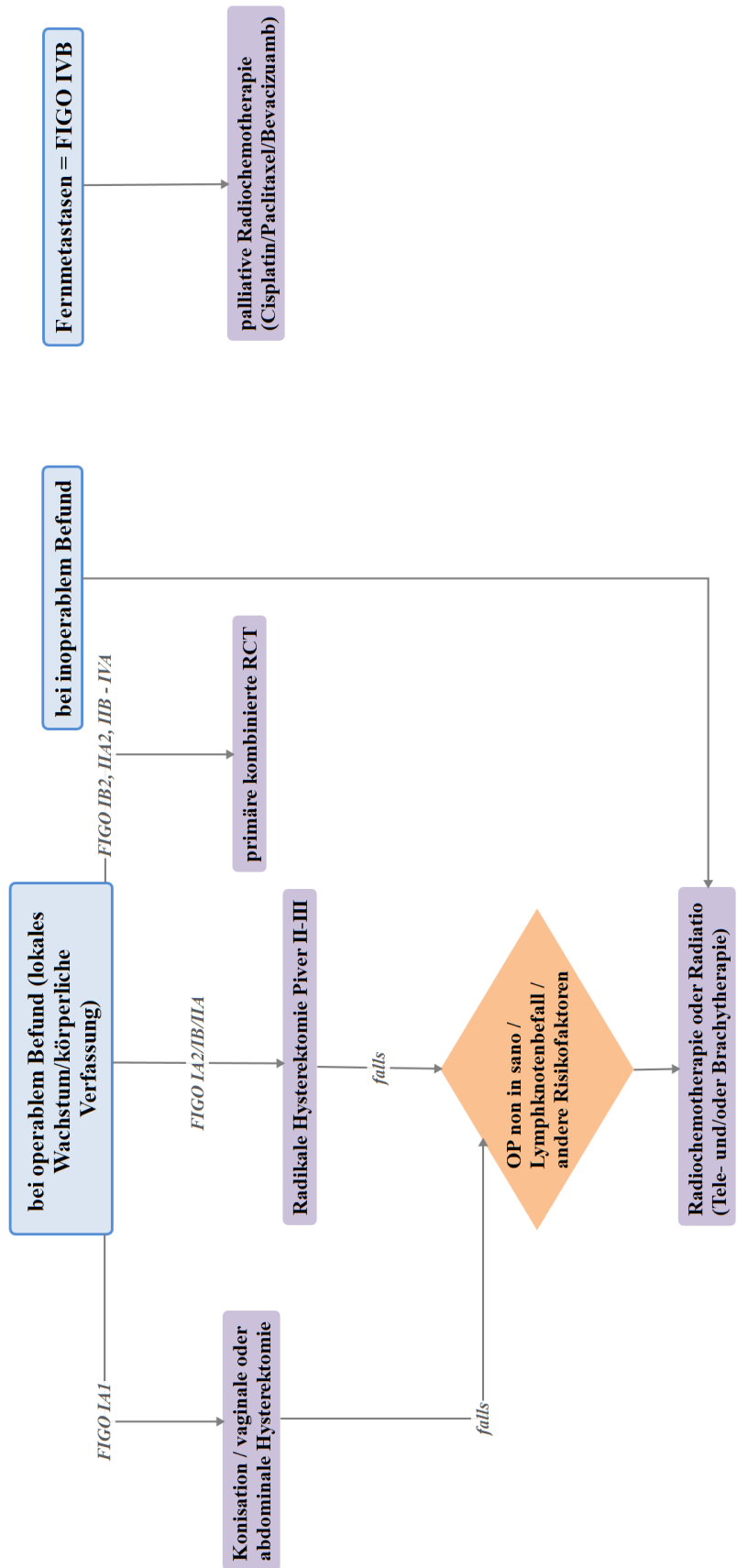
Die Rezidivrate nach radikaler Trachelektomie ist laut *Koliopoulos et al.* in den Stadien, für die diese Operation zugelassen ist, vergleichbar mit der nach Hysterektomie. Allerdings sind unter anderem die Frühgeborenen- und Abortrate im Vergleich zu gesunden Frauen deutlich erhöht [43].

Nach erfolgreicher Entbindung soll dann die definitive Therapie, nämlich die Hysterektomie, erfolgen [44]. Im vorliegenden Patientenkollektiv gibt es eine Patientin, die trachelektomiert wurde.

1.5.1.3 Lymphadenektomie

Es hat sich noch kein Standard etabliert, wie viele Lymphknoten für ein optimales Outcome zu entnehmen sind. Abzuwägen sind hier auf der einen Seite das Rezidivrisiko; es steigt mit befallenen Lymphknoten, die bei der Resektion übersehen wurden. Auf der anderen Seite können Patientinnen, die einer zu radikalen Lymphadenektomie unterzogen wurden, postoperativ an einem schmerzhaften chronischen Lymphödem leiden. In der S3-Leitlinie wird auch nicht explizit drauf eingegangen, wie viele Lymphknoten während der radikalen Hysterektomie entnommen werden sollen; wohl aber in der S2k-Leitlinie des verwandten Endometriumkarzinoms (2010) [45]. Hier wird festgelegt, dass „mindestens 15 pelvine und 10 paraaortale Lymphknoten“ entfernt werden sollen, vereinfacht bedeutet dies also ein Minimum von 25 entfernten Lymphknoten (allerdings in der aktuellen S3- Leitlinie des Endometriumkarzinoms von 2018 nicht mehr).

Chen *et al.* teilten die Lymphonodektomien/-adenektomien in drei Gruppen ein: „0-9“, „10-25“ und „26 und mehr“ entfernte Lymphknoten [46]. Sie konnten beweisen, dass die NLN („negative lymph nodes“, Anzahl der entnommenen und nicht-befallenen Lymphknoten) und die RPL („removed positive lymph nodes“, Anzahl der befallenen und entfernten Lymphknoten) unabhängige prognostische Faktoren sind und dass das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten zunimmt. In ihrer Studie von 2011 fanden *Hosaka et al.*, dass das Gesamtüberleben der nodalpositiven Patienten deutlich niedriger als das der nodalnegativen ausfällt (62,0% gemittelt gegenüber 94,8%). [32].



1.5.2 Abbildung 8: Therapieschema nach FIGO-Stadium beim ZervixkarzinoAdjuvante Therapie

1.5.2.1 Risikostratifizierung für ein mögliches Rezidiv

Abhängig von einer möglichen Risikokonstellation wird bei den Patientinnen mit primärer Hysterektomie entschieden, ob danach noch eine Strahlentherapie (mit oder ohne begleitende Chemotherapie) durchgeführt wird. An dieser Stelle sollen die Begriffe „*high risk*“- und „*intermediate risk*“-Faktoren genauer erläutert werden (aus der angelsächsischen Literatur übernommen), auf die sich der Methodenteil später noch beziehen wird. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist, verbliebene mikroskopische Tumorreste abzutöten und so die Rezidivwahrscheinlichkeit zu senken. Ergo werden Faktoren, die in starken Zusammenhang mit einem drohenden Rezidiv gebracht werden können, als Risikofaktoren definiert und stellen deshalb eine Indikation zur adjuvanten Therapie dar. Dies gilt allerdings nur für Stadien IB-IIA, da ab IIB die Leitlinie eine primäre Radiochemotherapie (RCT) vorgibt.

Als Hochrisikofaktoren sind schon seit langem bekannt: ein nach der OP verbleibender Residualtumor (R1), befallene Lymphknoten (N1) und außerdem die tiefe Stromainvasion. Jede dieser Gegebenheiten stellt für sich eine Indikation zur Radio(chemo)therapie dar. Teilweise werden die Risikofaktoren auch unterschiedlich definiert, so z.B. bei *Quinn et al.* [47]:

- Positive Resektionsränder (R1-Situation nach der OP)
- Mehrere Lymphknotenmetastasen
- Mikroskopische Parametrien-Infiltration

Das letzte Kriterium war allerdings in den schriftlichen Meldungen nicht immer und nicht immer einheitlich erhoben und spielt deshalb für diese Dissertation keine Rolle.

Die S3-Leitlinie von 2014 macht folgende Aussagen zur adjuvanten Therapie nach primärer Operation (Tab. 8):

Tabelle 8: Therapieempfehlung der s3-Leitlinie, wörtlich übernommen [23]

<i>Konsensbasierte Empfehlung</i>	
<i>EK</i>	Die adjuvante Therapie nach primär operativer Therapie sollte anhand des postoperativen histologischen Tumorstadiums folgendermaßen erfolgen:
	Negative Lymphknoten; R0; keine Risikofaktoren >>> Nachsorge
	Negative Lymphknoten; R0; ein oder zwei Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße >4cm)

>>> individuelle Entscheidung

Histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder R1 oder simultan mehrere (≥ 3) Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Strominvasion, Tumorgröße $> 4\text{cm}$ sowie Grading G3, falls zwei weitere Risikofaktoren vorliegen)

>>> **adjuvante Radiochemotherapie** inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs (pelvin)

Dementsprechend gibt es zusätzlich zu den Hauptrisikofaktoren eine Reihe von Intermediärfaktoren, die in bestimmter Kombination ebenfalls zu einer Entscheidung für die adjuvante Therapie führen sollten:

Rotman, Sedlis et al. [48, 49] definierten diese 1999 und 2006 in zwei aufeinander aufbauenden Studien als:

- Lymphangiosis carcinomatosa (L1, auch LVSI = lymphovascular space invasion)
- Tumordurchmesser $> 4\text{ cm}$
- Tiefe Stromainvasion

Die tiefe Stromainvasion wird unglücklicherweise unterschiedlich definiert ($>66\%$ bzw. $>30\%$) und wurde in den Artbriefen des Patientenkollektivs auch gar nicht miterhoben. Was durch das Studium der Tabelle 8 nicht sofort ersichtlich wird: Insbesondere die Definition der „intermediary risk“-factors (in der Leitlinie einfach als „Risikofaktoren“ bezeichnet) ist sehr heterogen. Zwar besteht Einigkeit in der Forschungsgemeinde, dass die Tumorgröße eine wichtige Rolle in der Rezidivwahrscheinlichkeit besteht (z.B. *Delgado et al.* 1990 [50]): Wie bereits erwähnt, führte die 7. TNM-Klassifikation eine neue Unterscheidung zwischen IB1/2 und IIA1/2 ein, mit einem jeweiligen Cut-Off bei 4cm. Auch *Wagner et al.* fanden 2013, dass die Tumorgröße über alle Stadien hinweg ein unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben ist [51]. Eine Leipziger Studie von *Horn et al.* (2014) führte den Vorschlag ein, innerhalb von IB eine weitere Unterscheidung hinsichtlich der Größe zu treffen; nämlich einen zusätzlichen Cut-Off bei 2cm zu implementieren. 2cm oder darunter wären somit kleine Tumoren, 2,1-4cm mittelgroße, und Tumoren größer als 4cm würden als „bulky disease“ klassifiziert. Der Grund für diesen Vorschlag war, dass sich die 5-Jahres-Überlebensraten innerhalb dieser neuen Subgruppen erheblich unterschieden: 94% für die kleinen, 85,1% für die mittleren und 69,9% für die großen Tumoren ($p < 0.001$). Auch die Lymphknotenbeteiligung, die das Überleben

statistisch sehr beeinflusst, nahm mit der TumorgroÙe zu: Hatten bei den kleinen Tumoren 13,3% positive LK, waren es bei den mittleren schon 23,4% und bei den „bulky“ Tumoren sogar 43,5% ($p < 0,001$, alles innerhalb des Tumorstadiums IB) [52].

Einige Quellen bezeichnen die GefäÙinvasion (V1) und einen niedrigen Differenzierungsgrad der tumorösen Zellen (G3) ebenfalls als Intermediärfaktoren; andere postulieren, dass diese nur Prädiktoren für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit sind und für sich keine Indikation zur adjuvanten Therapie darstellen (neben hohem Alter, Adenokarzinom bzw. adenosquamöses Karzinom versus Plattenepithelkarzinom) [23].

Diese Arbeit ist jedoch bemüht, streng an der Leitlinie orientiert zu bleiben. Deshalb gelten bei unserem Kollektiv also neben zwei Hauptrisikofaktoren vier Intermediärfaktoren:

- L1
- V1
- TumorgroÙe > 4cm
- G3

Dementsprechend wurden aus den Patientinnen des Auswertekollektivs drei Subgruppen erstellt:

- Low risk: **R0, N0, keine sonstigen Risikofaktoren**
- Intermediate risk: **R0, N0, ein oder zwei Intermediärfaktoren**
- High risk: entweder
 - **R1, N1;**
 - **R1, N0;**
 - **R0, N1 oder**
 - **R0, N0 + drei oder vier Intermediärfaktoren**

In der Niedrigrisiko-Gruppe soll nur eine regelmäßige Nachsorge erfolgen. Bei mittlerem Risiko kann über eine RCT diskutiert werden. Die individuelle Entscheidung wird unter Berücksichtigung des individuellen Sicherheitsbedürfnisses der Patientin getroffen. Bei Vorliegen von drei oder mehr Risikofaktoren, R1-Situation oder befallenen Lymphknoten (also in der Hochrisikogruppe) soll eine adjuvante RCT erfolgen.

Mit diesen Guidelines beschäftigten sich auch *Okazawa et al.* 2013: ihr Kollektiv aus 316 Pat. IB1-IIB, die entweder eine adjuvante Radiatio oder Radiochemotherapie erhalten hatten, unterteilten sie in eine Hochrisiko-, Intermediärrisiko- und Niedrigrisikogruppe. In der *high risk*- und *intermediate risk*-Gruppe zeigte sich im Gesamtüberleben ein Vorteil für die RCT gegenüber der RT, nicht jedoch bei der Gruppe mit dem niedrigen Risiko für ein Rezidiv (also mit nur einem intermediären Risikofaktor) [53].

Eine koreanische Studie befasste sich 2011 genauer mit der *intermediate risk*-Gruppe: Die 172 Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten ein oder mehrere *intermediate risk*-Faktoren. Das 3-Jahres-DFS (*disease-free survival*) für die Kontrollgruppe, die Radiatio-Gruppe und die Radiochemotherapie-Gruppe war respektiv 67,5%, 90,5%, und 97,5%. Nach *Ryu et al.* profitieren also auch schon Patienten mit einem oder zwei Intermediärfaktoren von der RCT [54].

Die statistische Analyse soll dann zum einen zeigen, wie gut diese Empfehlungen umgesetzt werden. Zum anderen soll ermittelt werden, ob mittels dieser Einteilung sinnvolle Therapieentscheidungen getroffen werden können: also, dass möglichst wenig Rezidive stattfinden, aber die Patientinnen mit wenigen Risikofaktoren auch nicht übertherapiert werden.

1.5.2.2 Radiatio und Chemotherapie

Das adjuvante Standardverfahren in der Therapie des Zervixkarzinoms ist die simultane Radiochemotherapie (im folgenden RCT). Darunter versteht man eine Bestrahlung mit Cisplatin als Radiosensitizer [23, 34]. Grundsätzlich stehen hier zwei Varianten der Radiotherapie zur Verfügung, die entweder alleine oder kombiniert eingesetzt werden: Die Teletherapie und die Brachytherapie.

Das Standardverfahren in der Teletherapie, der Bestrahlung „von außen“, stellt die konformale Bestrahlungstechnik dar. Über Blenden kann hier die Strahlenrichtung an die Zielkontur des Tumors angepasst werden. Eine neuere Methode ist die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie), bei der nicht nur das zu bestrahlende Feld, sondern auch die Strahlendosis so angepasst werden, dass ein optimaler Kompromiss zwischen Radikalität der Therapie und Schonung der sensiblen umliegenden Organe (Blase, Rektum, sonstige Darmabschnitte) getroffen werden kann. Die aktuelle s3-Leitlinie von 2014 empfiehlt, in der Teletherapie vermehrt auf die intensitätsmodulierte Therapie zu setzen [23].

Die (MRT-geplante) Brachytherapie hingegen ist eine Kontakttherapie. Sie hat in der Behandlung des Zervixkarzinoms ihren Siegeszug angetreten; und zwar mit dem Verfahren des Afterloadings: Hierbei wird zuerst ein nicht-radioaktiver Applikator in die Scheide eingebracht. Dann wird die Strahlenquelle, meist Iridium-192, „nachgeladen“ (um die radioaktive Belastung für das medizinische Personal zu verringern). Diese Methode ermöglicht es, vor Ort eine deutlich höhere Strahlendosis und eine gleichermaßen niedrigere Strahlenbelastung der Nachbarorgane zu erzielen [34]. Deshalb ist die Brachytherapie im Allgemeinen besser verträglich. Vorteilhaft ist allerdings bei der äußeren Bestrahlung das bessere Erreichen der Lymphknoten und Lymphabflusswege der Zervix [34].

Die Chemotherapie soll, wie oben schon erwähnt, die tumorösen Zellen empfindlicher für die Strahlentherapie machen. Dafür wird standardmäßig Cisplatin eingesetzt. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann auf Carboplatin zurückgegriffen werden [55]; darüber hinaus gibt es noch einige weitere Kombinationen, bspw. mit 5-Fluor-Uracil.

1.5.2.3 Nebenwirkungen der Radiatio und Chemotherapie

Die Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Bestrahlung können in Früh- und Spätfolgen eingeteilt werden. Frühe Nebenwirkungen sind regional: Typisch sind eine Irritation des ableitenden Harntraktes mit Symptomen wie Dysurie, Pollakisurie, Nykturie. Außerdem berichten wenige Pat. über Schleim- und Blutabgänge bei der Defäkation. Diese akuten Symptome bilden sich in der Regel mit Ende der Radiatio wieder zurück. Spätfolgen können zum Beispiel Harninkontinenz, Harnröhrenstriktur, Vaginalstenose und ein erhöhtes Risiko für ein Zweitmalignom sein.

UAW der Chemotherapie sind vor allem Neutropenie, Nephrotoxizität und Neurotoxizität [34].

1.5.2.4 Therapieentscheidungen – Grenzen der Leitlinie

Die meisten Empfehlungen basieren auf „Expertenkonsens“ statt Evidenz und so lassen sich auch die heterogenen Therapieansätze dieses Patientenkollektivs erklären: Laut Leitlinie sind die **„eingesetzten Therapiestandards und folglich die Therapiequalität ausgesprochen variabel“**[23].

Folgende Grundsätze gelten: Im frühen Stadium, also bis IIA, wird eine primäre Operation durchgeführt: Im Stadium IA1 kann unter Umständen eine Konisation kurativ sein; nämlich

wenn keine Lymphknoten befallen sind und auch sonst keine Risikofaktoren vorliegen. Ansonsten erfolgt im Stadium IA eine einfache Hysterektomie [44]. In Stadium IB-IIA ist der Goldstandard die radikale Hysterektomie – allerdings nur, wenn mittels der OP voraussichtlich eine R0-Situation hergestellt werden kann bzw. die Patientin auf Grund ihrer Komorbidität überhaupt operabel ist. Nach Evaluation eventuell vorliegender Risikofaktoren wird danach eine Radio(chemo)therapie durchgeführt (siehe Tabelle 9 als Empfehlung aus der S3-Leitlinie).

Tabelle 9: Empfehlung zur Indikation der Radiochemotherapie, entnommen aus der s3-Leitlinie

<i>Evidenzbasierte Empfehlung</i>	
<i>Empfehlungsgrad</i>	„Bei der Patientin mit Zervixkarzinom soll bei Indikationsstellung zu einer primären Radiotherapie ab Stadium IB2 diese in Kombination mit einer cisplatinbasierten Chemotherapie erfolgen.“
A	

Ab Stadium III erfolgt der Cut: Die primäre Radio(chemo)therapie ist die primäre Therapieoption, danach erfolgt oft noch eine Exenteration (weiter oben beschrieben). Für IIB ergab sich von der S2- auf die S3-Leitlinie eine Änderung in der Empfehlung: Aktuell wird auch für IIB eine primäre R(C)T empfohlen [23]; außer es gelingt voraussichtlich, durch die OP eine R0-Situation herzustellen. Dies liegt im Ermessen des behandelnden Gynäkologen. Von neoadjuvanter RCT bzw. sekundärer Hysterektomie nach primärer RCT wird außerhalb von Studien abgeraten, da sie eine höhere Morbidität zu verzeichnen hat[23].

Sehr wichtig bei der individuellen Therapieentscheidung sind neben dem Erkrankungsstadium und den Komorbiditäten der Menopausenstatus der jeweiligen Patientin und ein etwaiger Kinderwunsch. Den jüngeren Patientinnen wird eher zu einer radikaleren chirurgischen Herangehensweise geraten, da dann eine R(C)T eventuell überflüssig wird – und mittels Ovariopexie so die ovarielle Funktion erhalten bleiben kann [34] (Entnahme der Eierstöcke aus dem kleinen Becken und Befestigung im Bauchraum, um sie aus dem Bestrahlungsfeld zu bringen). Außerdem besteht beim Afterloading die Gefahr der Vaginalstenose; ein Krankheitsbild, welches man vor allem bei jungen Frauen vermeiden möchte. Postmenopausal wird großzügig die Indikation zur ein- oder auch beidseitigen Adnexektomie gestellt [23]. Außerdem nicht zu vernachlässigen: das individuelle Sicherheitsbedürfnis der Patientin.

1.6 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist einerseits die statistische Überlebensanalyse für unterschiedliche Therapiearme des Zervixkarzinoms. An dieser Stelle soll die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ zitiert werden:

„Sind in den Stadien IB und II die operative Therapie und die Radio(chemo)therapie gleichwertig?“ [23]

Beziehungsweise, da in der klinischen Praxis im FIGO-Stadium IB-IIA eine adjuvante Therapie selten durchgeführt wird, hier die modifizierte Fragestellung dieser Arbeit:

Bringt eine zusätzlich zur erweiterten Hysterektomie durchgeführte Radio(chemo)therapie einen Überlebensvorteil für die Patientinnen oder stellt sie eine Übertherapie dar?

Der Fokus liegt außerdem auf der Dokumentation des Ist-Zustandes der onkologischen Versorgung: Es soll gezeigt werden, in welchem Ausmaß die Leitlinie umgesetzt werden kann. Und es sollen eventuelle Versorgungslücken aufgedeckt werden. Laut S3-Leitlinie von 2014 ist die „Therapiequalität ausgesprochen variabel“ [23]. Dort, wo die Therapie nicht den Standards entsprach, soll ein Erklärungsversuch mittels der archivierten schriftlichen Meldungen erfolgen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign und -population

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Krebsregisterdaten von Patientinnen aus der Oberpfalz und Niederbayern herangezogen. Der Erfassungszeitraum der Daten wurde von 2002-2015 festgelegt. Als Endpunkt werden das allgemeine Überleben und das rezidivfreie Überleben definiert.

Das Grundkollektiv bildeten Frauen mit Wohnsitz in der Oberpfalz oder in Niederbayern, die innerhalb des definierten Zeitraumes zum ersten Mal an einem Zervixkarzinom (ICD-10 C53 Bösartige Neubildung der Cervix uteri) FIGO IB-IIA erkrankt waren und deren Patientendaten zu Krankheit, Therapie und Verlauf im Zeitraum vom 14.01.2002 bis 17.12.2015 vom Tumorzentrum Regensburg erfasst wurden. Follow-Up-Daten zum

Überleben der Patientinnen werden nach Ende des Beobachtungszeitraumes von den zuständigen Behörden abgefragt.

2.2 Datenerhebung und Pseudonymisierung

Als Grundlage für die statistische Analyse dienen die Daten, die vom Tumorzentrum in der Tumordokumentationsdatenbank (kurz TUDOK) hinterlegt und von den dortigen Mitarbeitern ständig aktualisiert werden. Dokumentiert wurden und werden schriftliche Meldungen der betreffenden niedergelassenen und klinischen Fachärzte (in diesem Fall von u.a. Gynäkologen, Onkologen, Strahlentherapeuten), histopathologische Befunde und standardisierte Dokumentationsbögen von Kliniken.

2.2.1 Pseudonymisierung

Die strenge Einhaltung der Datenschutzbestimmungen ist ein inhärenter Bestandteil der Arbeit im Tumorzentrum. Um eine Zuordnung der sensiblen Patientendaten zu natürlichen Personen zu vermeiden, wurde der Bezug der Patientendatei zu Namen und Vornamen aufgehoben und durch eine Patientenidentifikationsnummer, einer ihnen zufällig zugeteilten Zahlenfolge, ersetzt.

2.2.2 Datenerhebung

Der Datensatz wurde von mir durch Eigenrecherche in den elektronisch archivierten schriftlichen Meldungen im TUDOK um noch nicht dokumentierte Daten ergänzt. Der Fokus lag auf folgenden Parametern:

2.2.2.1 *TNM-Status*

Grundvoraussetzung für den Einschluss war das Vorhandensein eines TNM-Status. Wegen dem längeren Bearbeitungszeitraum von 13 Jahren ergab sich dabei folgendes Problem: Die 5. Auflage der TNM-Klassifikation galt von 1997-2002, bis die 6. Auflage erschien. 2009 gab es dann eine erneute Aktualisierung zur 7. Auflage (die bis 2017 gültig war). Der Beobachtungszeitraum 2002-2015 umspannt demnach die 6. und 7. Auflage der TNM-Klassifikation.

Die Unterschiede zwischen der 6. und 7. Auflage sind klein, aber doch bedeutend: In der neueren Version werden die Stadien IB und IIA noch weiter unterteilt in IB1/IB2 und IIA1/IIA2. Der Cut-Off liegt jeweils bei $\leq 4\text{cm}$ bzw. $>4\text{cm}$. Dies trägt neueren Forschungsergebnissen Rechnung, dass in diesem Stadium abhängig von der Größe deutliche Unterschiede in Aggressivität und Rezidivwahrscheinlichkeit bestehen (wie in der Einleitung ausführlich besprochen). Um den Datensatz zu vereinheitlichen, wurden die TNM-Status, die mit der 6. Auflage beurteilt wurden, an die der 7. Auflage angeglichen; sprich: sofern es aus den schriftlichen Meldungen ersichtlich war, bekamen alle Tumoren eine Einteilung in „4cm oder größer“ [30, 56].

Der Vorzug wurde dem pathologischen TNM-Stadium gegeben; aber wo dieses nicht angegeben war, galt stattdessen der klinische TNM-Status (5,8%, also 27 von 462 Pat.). Wie

2.2.2.2 FIGO- vs. UICC-Stadium

Wie weiter oben bereits ausgeführt, unterscheiden sich das FIGO- und das UICC-Stadium beim Zervixkarzinom erheblich: Der Lymphknoten-Status geht in das UICC-Stadium mit ein, der FIGO jedoch nicht. Für diese Dissertation wurde sich bewusst dafür entschieden, die Lymphknoten-positiven Patientinnen miteinzuschließen (also FIGO statt UICC).

2.2.2.3 Histopathologie

Die TUDOK-Einteilung der Tumoren auf der Basis der Pathologie-Berichte umfasste 28 histologische Diagnosen. Da auf diese Weise keine adäquate Analyse durchgeführt werden konnte, wurden Diagnosen zu 6 Histo-Codes gruppiert (nach Häufigkeit sortiert):

- Plattenepithelkarzinom
- Adenokarzinom
- Adenosquamöses Karzinom
- Karzinom ohne nähere Angabe
- Neuroendokrines Karzinom
- Maligner Müller-Mischtumor

Besonders interessant für die vorliegende Auswertung sind die ersten drei Karzinom-Typen; zum einen, weil sie mit Abstand am häufigsten sind, zum anderen, weil sich ihr Therapie-Schema sehr ähnelt.

Wichtig waren außerdem die Angaben zu Residualtumor(R0/1), Lymphgefäßinvasion (L0/1), Tumorgröße (in mm), Grading (G1-3), Gefäßinvasion (V0/1), Perineuralscheideninvasion (Pn0/1). Die ersten vier waren erfreulicherweise hervorragend in den schriftlichen Meldungen dokumentiert: 449 Angaben zum Residualtumor, 359 Angaben zur Lymphangiosis carcinomatosa, 289 dokumentierte Tumorgrößen und 459 Gradings. Demgegenüber gab es 293 Angaben zur Gefäßinvasion und nur 46 zur Perineuralscheideninvasion, sodass letztere vernachlässigt werden kann.

Zum Grading erfolgte noch eine Clusterung: G1 und G2 wurden zu G1/2 (gut bis mäßig differenzierte Zellen) zusammengefasst, um sie von schlecht differenzierten Tumoren zu unterscheiden (G3 wird je nach Quelle mehr oder weniger als Risikofaktor gehandhabt).

Schlussendlich wurde die Tumorgröße auf zwei Arten klassiert: in Zehnergruppen und in Zwanzigergruppen.

2.2.2.4 Zusätzliche Informationen

Es wurde der Versuch unternommen, folgende zusätzliche Variablen zu erstellen und sie mit Informationen aus den elektronisch archivierten schriftlichen Meldungen zu ergänzen:

- HPV-Status
- Karnofsky-Index
- Charlson-Index

Vor allem die beiden Indices sollten eine Erklärung bei bestimmten Therapie-Entscheidungen (z.B. Verzicht auf Hysterektomie wegen Multimorbidität) bieten. Leider wurden diese nur sporadisch dokumentiert. Der HPV-Status war in 31 Fällen vorhanden, der Karnofsky-Index in 184. Auf Grund dieser geringen Zahlen konnte nur der Charlson-Index in der statistischen Analyse implementiert werden.

Zum Charlson-Comorbidity-Index: Er wurde 1987 entwickelt und ist eines der bewährtesten Tools der onkologischen Klinik, um die krankheitsbezogene Einjahres-Mortalität auf folgende Weise abzuschätzen [57]: Der Charlson-Index teilt die Nebenerkrankungen in 19 Erkrankungsgruppen auf, so z.B.:

Ein Schlaganfall, ein Myokardinfarkt und eine pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) in der Anamnese fallen alle in die Kategorie „vaskuläre Erkrankung“; eine Hämochromatose oder eine Hepatitis B laufen unter „Lebererkrankungen“; in die Gruppe „kardiale Arrhythmie“ fallen u.a. Vorhofflimmern und ventrikuläre Extrasystolen.

Diesen Erkrankungsgruppen wird jeweils ein Punkte-Wert zugewiesen, und die Summe ergibt dann den Score. Mit diesem soll abgeschätzt werden, ob sich eine aggressive Therapie für den Patienten in Anbetracht seiner Komorbidität lohnt. Im Datensatz der vorliegenden Dissertation waren bei 67 Patientinnen Nebenerkrankungen dokumentiert, die in mindestens eine der Kategorien passen. Dass das nur eine grobe Einteilung sein kann, die den unterschiedlichen Krankheitsausprägungen nicht ganz gerecht wird, ist schnell ersichtlich. Aber es soll ein Versuch sein, die Gesamtgesundheit der einzelnen Patientinnen zu quantifizieren und vergleichbar zu machen (siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Charlson-Comorbidity-Index, entnommen und vereinfacht aus [57]

ERKRANKUNG	BEWERTUNG
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte Lebererkrankung	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden)	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Diabetes mellitus mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
SUMME	

Wobei alle Patientinnen mit dem vorliegendem Zervixkarzinom bereits eine Bedingung erfüllt hatten, die „Tumorerkrankung“ mit zwei Punkten. Dementsprechend weist das Kollektiv 67 Pat. mit einem Score >2 und 395 Pat. mit einem Score = 2 auf.

2.2.2.5 OP-Formen

Es wird zwar auch unterschieden zwischen radikaler und nicht-radikaler Hysterektomie (die Unterschiede wurden bereits weiter oben erläutert), am wichtigsten ist aber die Frage, ob eine

Patientin eine Hysterektomie erhalten hat oder nicht. Außerdem wird abgefragt, ob eine Salpingektomie oder eine Adnektomie stattgefunden hat; also eine Entfernung der Eileiter mit oder ohne Eierstöcke (diese kann ein- oder zweiseitig stattgefunden haben; dem wird aber in dieser Arbeit keine Wichtigkeit beigemessen). Immens wichtig ist, ob eine Lymphonodektomie/Lymphadenektomie durchgeführt wurde, und wie viele Lymphknoten entfernt wurde. Hier wurden zwei neue Variablen erstellt: Die resezierten Lymphknoten wurden einerseits in Zehnergruppen eingeteilt; andererseits in <25 bzw. ≥ 25 klassiert. Dies geschah in Anlehnung an die S2k-Leitlinie des verwandten Endometriumkarzinoms, bei dem ein Qualitätsindikator der Therapie ist, 25 oder mehr Lymphknoten zu resezieren (wie oben ausgeführt).

2.2.2.6 Adjuvante Therapien

Die Frage nach der adjuvanten Therapie bildet einen zentralen Punkt dieser Arbeit. Wurde sie nach der Uterusexstirpation eingesetzt? Radiatio alleine oder in Kombination mit Chemotherapie? Teletherapie und/oder Brachytherapie (wegen uneinheitlicher Angaben zur Strahlendosis wurde diese in der Auswertung nicht berücksichtigt)?

2.2.2.7 Nach der Therapie

Um das Gesamtüberleben zu bestimmen, ist das Todesdatum bzw. das letzte Lebenddatum wichtig. Rezidive werden folgendermaßen festgehalten: Es wird zwischen Lokal-, Lymphknoten- und Metastasenrezidiv unterschieden. Dokumentierte Zweittumoren, die innerhalb eines definierten Zeitraumes um das Diagnosedatum fallen, führen zum Ausschluss aus dem Kollektiv.

2.3 Das Tumorzentrum Regensburg

Das Tumorzentrum Regensburg ist eingebunden in das Institut für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Zuständig ist es für die flächendeckende und verlaufs begleitende Dokumentation von Tumorerkrankungen in der Oberpfalz und in Niederbayern.

Das vorrangige Ziel ist es, das Überleben der onkologischen Patienten zu verbessern. Dies soll durch eine leitliniengerechte Umsetzung der Therapie erreicht werden. Das

Tumorzentrum prüft im Auftrag der Versorgungsforschung, wie nah die klinischen Ärzte an der Leitlinie therapieren.

Die sektorübergreifende und strukturierte Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatienten ist ein wesentliches Instrument, um eine unabhängige Qualitätssicherung zu gewährleisten.

Die sektorenübergreifende und strukturierte Erhebung, Dokumentation und Auswertung der Behandlungs- und Erkrankungsdaten der Tumorpatienten stellen dabei ein wesentliches Instrument dar, um eine unabhängige Qualitätssicherung und Versorgungsforschung zu gewährleisten.

Eine weitere Aufgabe des Tumorzentrums ist die Zertifizierungen von onkologischen Organkrebszentren. Die zertifizierten gynäkologischen Zentren in der Oberpfalz sind das Gynäkologisches Krebszentrum Regensburg, das Caritas-Krankenhaus St. Josef und das Gynäkologische Krebszentrum Neumarkt.

Das Tumorzentrum Regensburg arbeitet streng nach den Vorgaben des Krebsregistergesetzes und misst insbesondere dem Datenschutz eine hohe Bedeutung zu.

Die Datenerhebung und -auswertung erfolgte in den Räumlichkeiten des Tumorzentrums.

2.4 Einschlusskriterien

2.4.1 Einschlusskollektiv zur Beschreibung des Versorgungsstandes

Von 1.613 Patientinnen, die zwischen 2002 und 2015 in der Oberpfalz oder Niederbayern wegen eines Zervixkarzinoms behandelt wurden, hatten 522 Frauen bei Erstdiagnose das Stadium FIGO IB-IIA.

Im nächsten Schritt wurden die Patientinnen mit unpassender Histologie ausgeschlossen, also „Karzinomen o.n.A.“ (ohne nähere Angabe) oder seltene Tumoren, wie z.B. ein Zervixsarkom.

Um Confounder zu eliminieren, wurden auch die Patientinnen ausgeschlossen, die 10 Jahre vor Diagnosedatum bis 3 Monate danach an einem Zweittumor litten (Cut-off -3625 Tage bis +90Tage).

Des Weiteren mussten die Patientinnen mit fehlenden Therapieinformationen/ohne ausreichendes Follow-Up ausgeschlossen werden. Somit ergab sich ein vorläufiges Patientenkollektiv von 462 Patientinnen (siehe Abbildung 10).

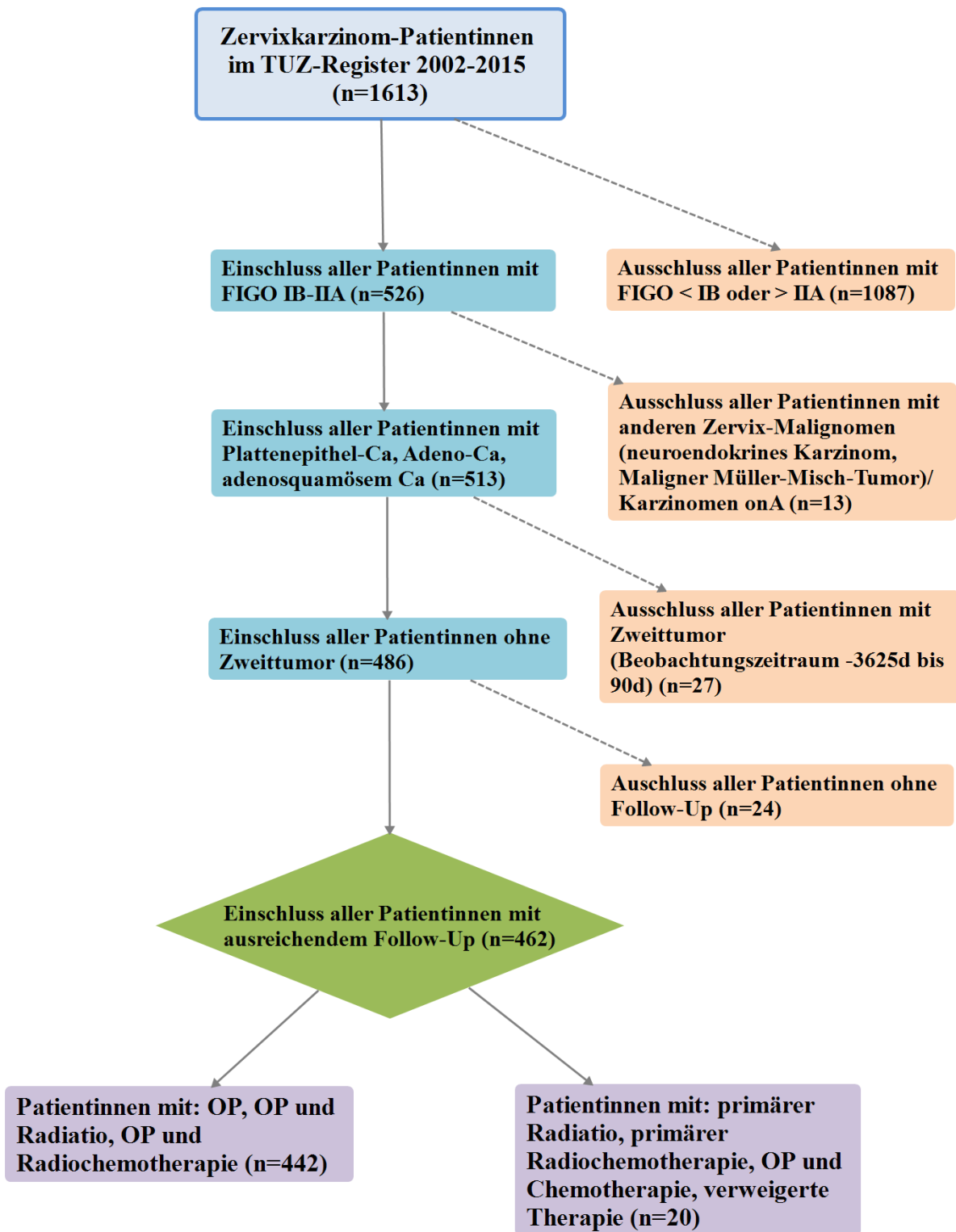


Abbildung 9: Flowchart zum Ein- und Ausschluss in die Studie

Einen Teilaspekt dieser Arbeit stellt die Versorgungsforschung und Qualitätssicherung dar; also der Abgleich, wie genau die Leitlinie von den Klinikern umgesetzt wurde. Hier

interessiert uns ein breiteres Kollektiv; insbesondere die Patientinnen, die keine leitliniengerechte Therapie erhalten haben und die Gründe dafür.

2.4.2 Auswertekollektiv für die Überlebens-Analysen

Aber wenn die Güte der Therapiemodalitäten und der Benefit für das Überleben überprüft werden sollen, muss das Kollektiv noch weiter eingegrenzt werden:

Nur innerhalb des Therapieschema „primäre Hysterektomie + ...“ kann sinnvoll verglichen werden; das heißt, entweder nur eine Hysterektomie (radikal oder nicht) oder eine Hysterektomie mit adjuvanter Radiatio oder Radiochemo. Alles außerhalb dieser drei Therapiearme wird für die statistische Analyse ausgeschlossen, also:

- Primäre Radiochemo
- Primäre Radiatio
- Hysterektomie + adjuvante Chemotherapie

Die Voraussetzungen, die zu diesen Therapieentscheidungen geführt haben, lassen sich größtenteils folgendermaßen zusammenfassen: Die Patientinnen wiesen ein hohes Alter und /oder erhebliche Nebenerkrankungen auf. Darunter sind auch zwei Einzelfälle, die aus nicht-rationalen Gründen ihre Therapie verschleppten. Dies findet schwerlich Raum in der statistischen Analyse, ist aber klinischer Alltag, siehe Tab. 11, 12, 13.

Tabelle 11: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie

THERAPIE	ALTER IN JAHREN	CHARLSON-INDEX	KARNOFSKY-INDEX IN %	KOMMENTAR
RADIOCHEMO	82	2	80	„elektive Therapie“, Pat. 82 Jahre alt; nur T2,N0,M0 bekannt
RADIOCHEMO	47	4	90	Stadiengerechte OP musste erfolglos abgebrochen werden: Verwachsungen durch multiple Vor-OP's im Bauchraum
RADIOCHEMO	56	2	/	Ausgeprägte Adipositas, deshalb keine OP-Möglichkeit
RADIOCHEMO	41	2	/	
RADIOCHEMO	30	2	/	„Studienprotokoll?“

Tabelle 12: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer Radiatio

THERAPIE	ALTER IN JAHREN	CHARLSON-INDEX	KARNOFSKY-INDEX IN %	KOMMENTAR
RADIATIO	81	5	/	Pat. multimorbide und dement, wird von der Tochter betreut
RADIATIO	86	2	/	Adipositas (perkutane Radiatio durchgeführt, aber AL abgelehnt)
RADIATIO	68	2	/	Therapie erst nach 6Gy abgebrochen, und dann auf Mallorca fortgesetzt (Depression)
RADIATIO	87	4	50	
RADIATIO	75	3	90	OP nicht möglich wegen multiplen abdominalen Vor-OP's (Z.n. Peritonitis, Z.n. Hernien-OP)
RADIATIO	84	4	/	
RADIATIO	76	4	/	
RADIATIO	78	2	/	
RADIATIO	79	6	80	In den 60ern bereits suprazervikale Hysterektomie erfolgt
RADIATIO	84	4	/	
RADIATIO	78	3	90	
RADIATIO	47	2	/	Pat. verweigerte nach Konisation (2004, bei IB1+Tumor<2cm) jegliche Therapie, 2013 Rezidiv; 2015 Exitus letalis

Von den 462 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, hatten zwei eine „ungewöhnliche“ Therapie: Anstatt einer adjuvanten Radiochemo erhielten sie nur eine adjuvante Chemo, die laut Leitlinie bisher nur im Rahmen von Studien vorgesehen ist [23].

Bei der einen Patientin wurde auf die Radiatio wegen bestehender Subileus-Symptomatik verzichtet, die sich durch die Bestrahlung vermutlich verschlechtert hätte; bei der anderen ist der Grund wegen mangelnder Dokumentation in den schriftlichen Meldungen unklar.

Tabelle 13: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer OP und anschließender Chemotherapie

THERAPIE	ALTER IN JAHREN	CHARLSON-INDEX	KARNOFSKY-INDEX IN %	KOMMENTAR
OP+CHEMO	66	2	90	Nur Chemo adjuvant, da Pat. jahrelang bestehende Subileus-Symptomatik aufweist
OP+CHEMO	45	2	100	Ursprünglich wurde RCT empfohlen, aber später wird nur noch von Chemo gesprochen; Pat. erkrankt 12/12, erhält Chemo ab 03/13 und 06/13 wird Lokalrezidiv/Progress festgestellt; Exitus letalis

Ein weiterer Ausschluss betrifft die Histologie: Weiter oben wird ausgeführt, dass quasi nur Karzinome „o.n.A.“, also ohne nähere Angabe, ausgeschlossen werden. Zwei der fünf Entitäten, namentlich das neuroendokrine Karzinom und der Maligne Müller-Mischtumor, sind allerdings selten (im Kollektiv finden sich drei neuroendokrine Karzinome und ein MMMT) und weisen ein anderes Therapie-Regime auf. Deshalb wurden die vier betreffenden Patientinnen ebenfalls ausgeschlossen und die Auswertung erfolgt nur über die Pat. mit Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und adenosquamösen Karzinomen.

2.4.3 Definition einzelner Subgruppen zur Auswertung des Überlebens

Verglichen werden sollten die Therapiemodalitäten adjuvante Radio(-chemo)therapie und alleinige radikale Hysterektomie. Wie bereits in der Einleitung ausgeführt, sollen vor allem drei Gruppen miteinander verglichen werden:

- Low risk: R0, N0, keine sonstigen Risikofaktoren
- Intermediate risk: R0, N0, ein oder zwei Intermediärfaktoren
- High risk: entweder
 - R1, N1;
 - R1, N0;
 - R0, N1 oder
 - R0, N0 + drei oder vier Intermediärfaktoren

R1 = postoperativ positive Resektionsränder; N1 = mehrere Lymphknotenmetastasen;
Intermediärfaktoren =

- Lymphangiosis carcinomatosa (L1)
- Gefäßinvasion (V1)
- Tumordurchmesser > 4 cm
- G3, also geringe Differenzierung der tumorösen Zellen.

Die Tumorgröße betreffend, gab es im Datensatz zwei unterschiedliche Quellen: Der TNM-Status war dadurch aufschlussreich, dass der Unterschied zwischen IB1/IB2 und IIA1/IIA2 in dem Größenunterschied ≤ 40 mm bzw. > 40 mm definiert ist. Wo kein pathologischer TNM verfügbar war (bei 7 Patientinnen), wurde der klinische TNM verwendet. Zur Ergänzung wurde die tatsächliche Tumorgröße, die häufig im Pathologie-Bericht aufgeführt wird, hinzugezogen. So gab es am Ende nur für 44 von 442 Patientinnen keine Angabe zur Tumorgröße: Hier definierten wir „keine Angabe zur Tumorgröße“ als ≤ 40 mm.

Das gleiche galt für die Lymphangiosis und den Resektionsstatus: Um die Subgruppen nicht so weit zu verschmälern, dass eine statistische Bearbeitung keinen Sinn mehr gemacht hätte, wurden LX und RX als L0 und R0 definiert.

2.4.4 Tools für die statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen des Datenmaterials erfolgten mittels IBM SPSS Statistics Version 25.0 (Erscheinungsjahr 2017). Als Kennziffern für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Häufigkeitsverteilungen angegeben. Zur statistischen Analyse wurde der t-Test im Fall einer Normalverteilung, ansonsten der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde verwendet, um die Unabhängigkeit der kategoriellen Variablen zu testen; bei einer geringen Anzahl an Fällen wurde der Fischer-Test angewandt.

Die beiden definierten Endpunkte waren RFS (rezidiv-freies Überleben) und OS (Gesamtüberleben) und wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regressionsanalyse geschätzt. Gemessen wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose (erste schriftliche Meldung) bis respektive zum (Erst-)Rezidiv, dem Todeszeitpunkt jeglicher Ursache oder dem letzten registrierten Lebenszeichen. In der multivariablen Regressions-Analyse wurde für die potenziellen Störfaktoren „Alter bei Diagnose“, FIGO-Stadium, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, histologisches Grading, histologischer Subtyp, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, und positivem Resektionsrand und Charlson-

Comorbidity-Index adjustiert. Hazard Ratios wurden angewandt, um im Fall eines grenzwertigen bzw. nicht ausreichendem Signifikanzniveaus eine statistische Tendenz anzuzeigen. Hazard Ratios wurden als signifikant eingeschätzt, wenn das korrespondierende 95%-Konfidenzintervall vollständig ober- oder unterhalb der 1 liegt. Alle t-Tests wurden zweiseitig ausgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Beschreibung der Studienpopulation:

Tabelle 14 listet die wichtigsten Charakteristika der Studienpopulation auf:

Tabelle 14: Demographische Beschreibung der Studienpopulation

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Diagnosealter	20 - 29	7	1,5%
	30 - 39	98	21,2%
	40 - 49	151	32,7%
	50 - 59	97	21,0%
	60 - 69	52	11,3%
	70 - 79	40	8,7%
	80 - 89	17	3,7%
Charlson-Comorbidity-Index	2	391	84,6%
	3	52	11,3%
	4	9	1,9%
	5	2	0,4%
	6	7	1,5%
	7	1	0,2%
Histologie Gruppe	Plattenepithelkarzinom	339	73,4%
	Adenokarzinom	98	21,2%
	Adenosquamöses Karzinom	25	5,4%
Grading	G1	25	5,4%
	G2	206	44,6%
	G3	230	49,8%
	GX/kA	1	0,2%
FIGO gesamt	IB	405	87,7%
	IIA	57	12,3%
Nodalstatus	N0	369	79,9%
	N1	77	16,7%
	NX/kA	16	3,5%
Lymphgefäßinvasion	L0	166	35,9%
	L1	186	40,3%
	LX/kA	110	23,8%
Veneninvasion	V0	249	53,9%
	V1	41	8,9%
	VX/kA	172	37,2%
Risikogruppe	low risk	209	45,2%
	intermediate risk	126	27,3%
	high risk	127	27,5%
	Gesamt	462	100,0%

3.1.1 Alter bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Zervixkarzinoms war die jüngste Patientin 25 Jahre, die älteste 87 Jahre alt. Im Mittel betrug das Alter bei Diagnosestellung 50,9 Jahre (SD 13,8 Jahre) und das mediane Durchschnittsalter 48,4 Jahre. Zur Veranschaulichung der Altersstruktur wurde eine Aufteilung in einzelne Altersklassen vorgenommen (siehe

Abbildung 11): Am stärksten ist die Altersgruppe 40-49 Jahre mit 151 Patientinnen (32,7%) vertreten.

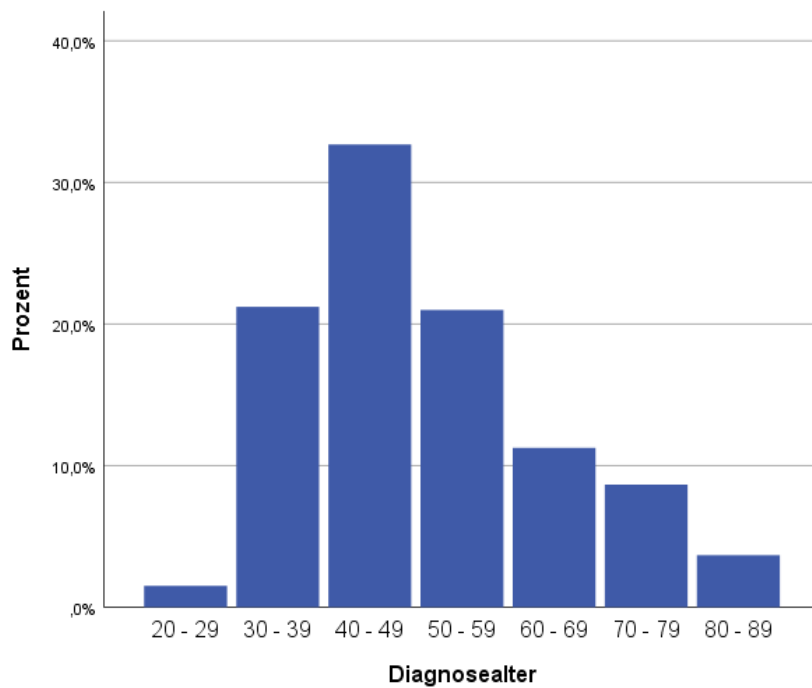


Abbildung 10: Altersverteilung Histogramm

3.1.2 Fallzahlen nach Diagnosejahr

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Fallzahlen auf den Erhebungszeitraum 2002-2015.

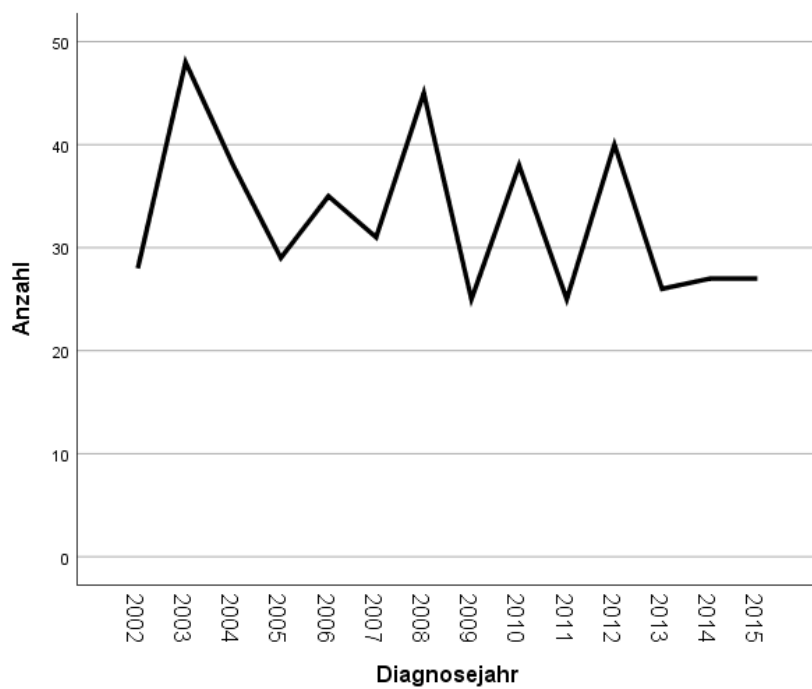


Abbildung 11: Fallzahlen nach Diagnosejahr

3.2 Stadienverteilung

Die Patientinnen mussten zum Einschluss in die Studie entweder einen pathologischen TNM-Status (pTNM) oder einen klinischen TNM-Status (cTNM) erhalten haben. Wenn beide vorhanden waren, wurde dem pTNM-Status der Vorzug gegeben. Bei 27 von 462 Patientinnen (5,8%) war nur der cTNM in den Patientenakten vermerkt. (5,8%, also 27 von 462 Patientinnen)

Bei 405 Patientinnen (87,7%) lag das FIGO-Stadium IB vor. Das Stadium IIA wiesen 57 Patientinnen (12,3%) auf.

3.3 Histologie

3.3.1 Verteilung Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamöses Karzinom

Die histologische Untersuchung ergab bei insgesamt 339 Patientinnen (73,4%) ein Plattenepithelkarzinom. 98 Patientinnen (21,2%) wiesen ein Adenokarzinom und 25 Patientinnen (5,4%) ein adenosquamöses Karzinom auf (siehe Abb. 13). Es ergab sich außerdem ein erheblicher Unterschied in der prozentualen Verteilung der histologischen Typen in Bezug auf die Tumorlokalisation: C53.0 bezeichnet eine bösartige Neubildung der Endozervix, C53.1 der Ektozervix. Bei der histologischen Diagnose C53.8 sind überlappend mehrere Teilbereiche der Zervix betroffen, und C53.9 bezeichnet eine nicht genauer spezifizierte Lokalisation. Dementsprechend fanden sich bei einem Zervixkarzinom der Endozervix eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Adenokarzinoms: 54% versus 11,7%, 0%, 4,8% in den anderen Teilbereichen.

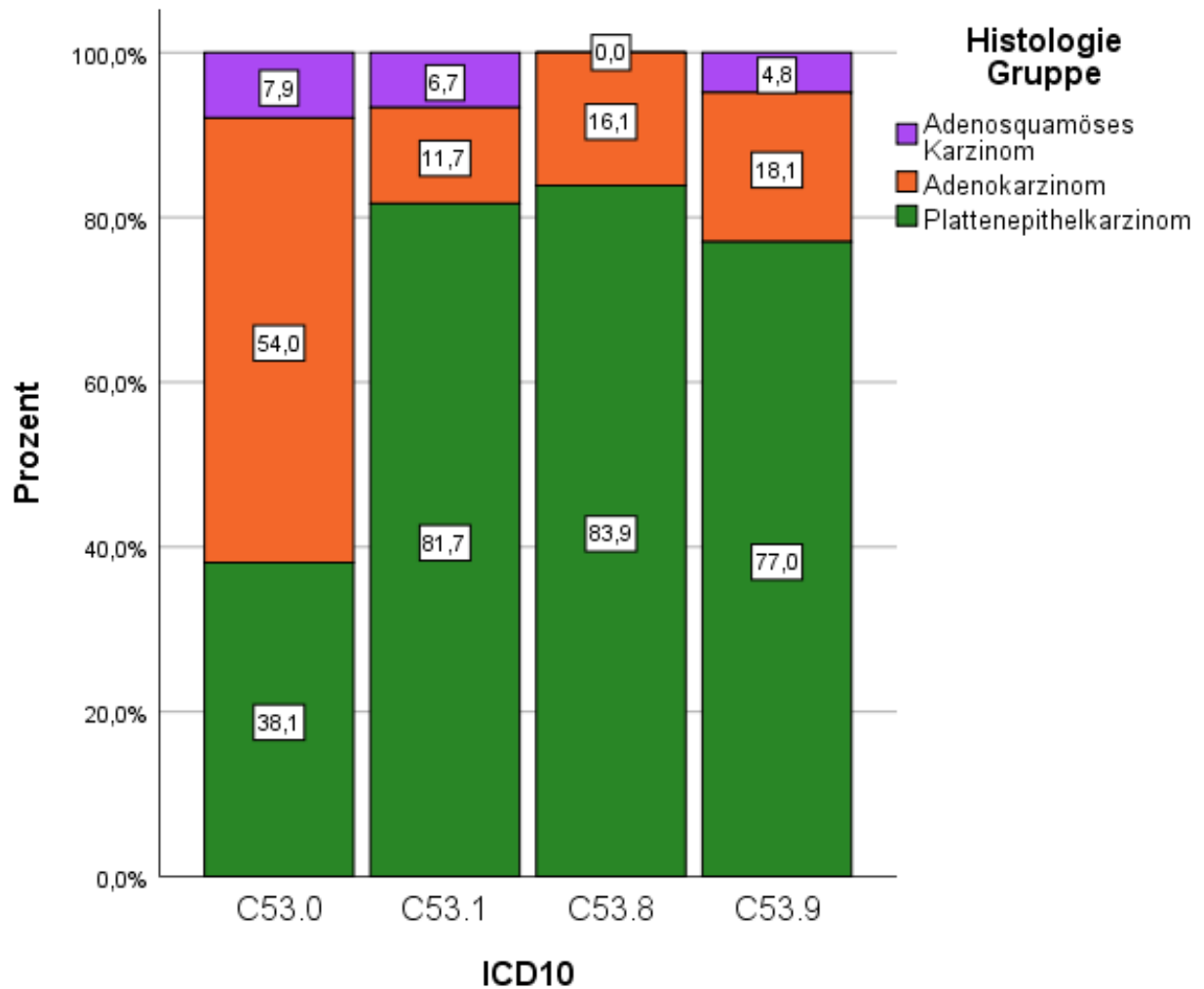


Abbildung 12: Verteilung der histologischen Typen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

3.3.2 Grading

Das Grading verteilte sich folgendermaßen: 25 Patientinnen (5,4%) mit einem G1-Tumor (gut differenziert), 206 Patientinnen (44,6%) mit einem G2-Tumor (mäßig differenziert) und 230 Pat. (49,8%) mit einem schlecht differenzierten Tumor (entspricht G3). Bei einer Patientin wurde das Grading nicht näher spezifiziert (0,2%; siehe Abb. 14).

Die Grading-Abstufungen G1 und G2 wurden auf Grund ihrer geringen Anzahl in der statistischen Analyse zusammengefasst.

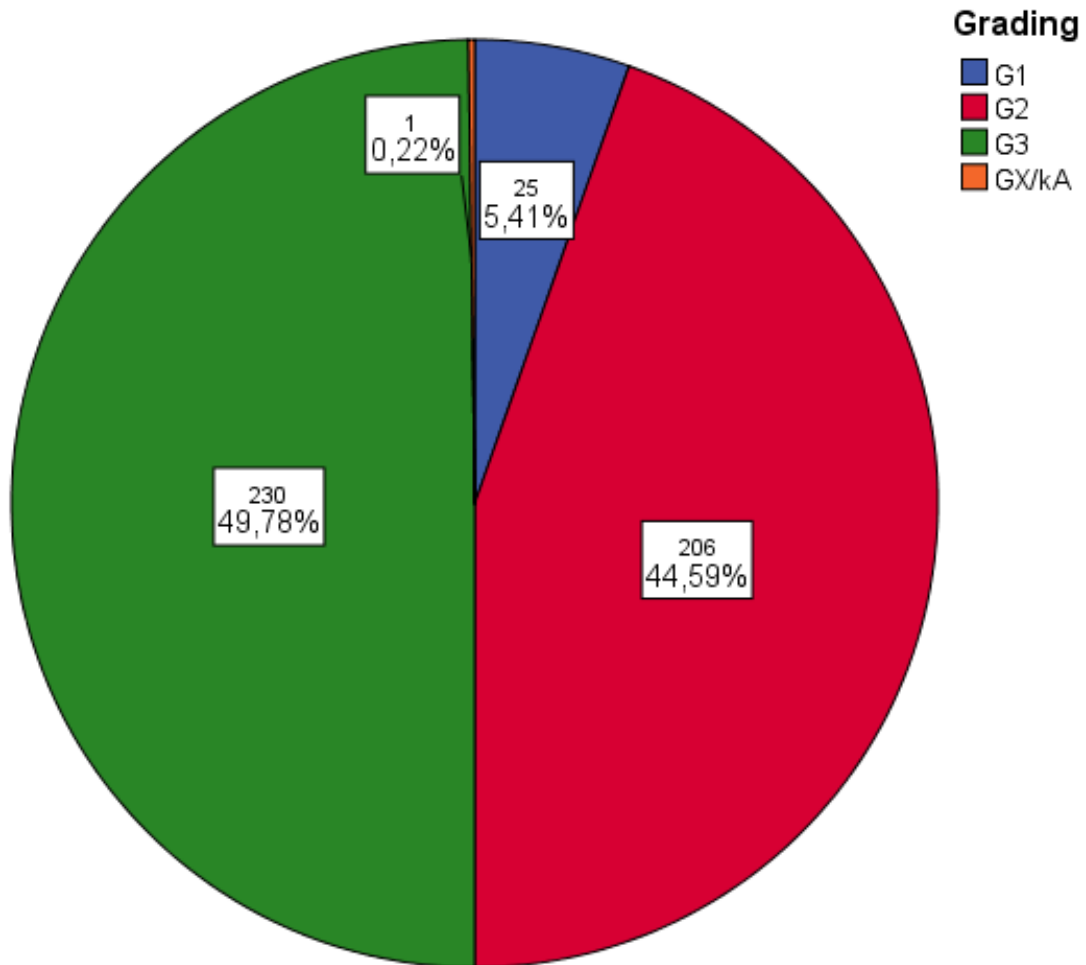


Abbildung 13: Kreisdiagramm zur Verteilung des Gradings

3.3.3 Lymphgefäß- und Veneninvasion

186 (40,3%) der Patientinnen wiesen eine Lymphgefäßinvasion auf. 166 (35,9%) hatten dagegen einen nachgewiesenen L0-Status. Bei 110 Patientinnen (23,8%) gab es keine näheren Angaben. Bei 41 Patientinnen (8,9%) war eine Veneninvasion des Tumors aufgetreten. 249 (53,9%) der Patientinnen hatten einen V0-Status. Bei 172 Patientinnen (37,2%) erfolgte keine nähere Angabe.

3.3.4 Risikostratifizierung

Entsprechend der empfohlenen Risikostratifizierung durch die S3-Leitlinie waren die Patientinnen folgendermaßen auf die drei Gruppen verteilt: 209 Patientinnen (45,2%) waren in der *low risk*-Gruppe, 126 Patientinnen (27,3%) in der *intermediate risk*- und 127 Patientinnen (27,5%) in der *high risk*-Gruppe.

3.4 Charlson-Comorbidity-Index

Das Patientenkollektiv weist insgesamt einen Charlson-Comorbidity-Index zwischen 2 und 7 Punkten auf. 2 Punkte bekommen die Patientinnen allein für die Krebsdiagnose. 391 Patientinnen (84,6%) weisen 2 Punkte auf, haben also außerhalb des Karzinoms keine für den Score relevanten Nebenerkrankungen. 52 Patientinnen erreichen 3 Punkte (11,3%) und 9 Patientinnen (1,9%) 4 Punkte. 2 Patientinnen (0,4%) erreichen 5 Punkte, 7 Patientinnen (1,5%) und eine Patientin (0,2%) 7 Punkte.

3.5 Therapie: inklusive Übersicht der Therapiekombinationen

3.5.1 Gesamtübersicht aller Therapiekombinationen

Von 462 Patientinnen unterzogen sich 444 (96,1%) einer Hysterektomie. Die verbliebenen 18 Patientinnen (3,9%) unterzogen sich folgenden Therapien: 12 (2,6%) erhielten eine primäre Radiatio, 5 (1,1%) erhielten eine primäre Radiochemotherapie und eine Patientin (0,2%) verweigerte die Therapie. Schlussendlich gab es zwei Patientinnen (0,4%), die nach der OP als adjuvante Therapie nur eine Chemotherapie erhalten haben (siehe Tab. 15).

Nachdem der Fokus der Dissertation auf den Therapiearmen „Hysterektomie allein“ und „Hysterektomie mit anschließender Radiatio oder Radiochemotherapie“ liegt, **wird im Folgenden nur noch auf die 442 hysterektomierten Patientinnen eingegangen** (die beiden Patientinnen mit OP und nachfolgender Chemotherapie werden ebenfalls nicht in die statistische Analyse miteinbezogen). Die operierten Patientinnen sind im Schnitt etwas jünger: Die jüngste Patientin war 25 Jahre und die älteste 86 Jahre alt. Der Median war 48,0 Jahre und der Mittelwert 50,1 Jahre (SD 13,1 Jahre).

Tabelle 15: Übersicht der Therapiekombinationen

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Therapie	OP+Rad+Chemo	119	25,8%
	OP+Rad	74	16,0%
	OP+Chemo	2	0,4%
	OP	249	53,9%
	Rad+Chemo	6	1,3%
	Rad	11	2,4%
	andere/sonstige	1	0,2%
	Gesamt	462	100,0%

3.5.2 Operationen

Von den 442 durchgeführten Hysterektomien waren 371 radikal (83,9%). Bei 244 Patientinnen wurde zusätzlich eine Operation an den Eileitern durchgeführt. Davon waren 218 Salpingoovariektomien (49,3%) und 26 Salpingektomien (5,9%). Bei drei Patientinnen (0,7%) wurde eine Zervixstumpfexstirpation durchgeführt: Diese Patientinnen hatten im Vorhinein eine Hysterektomie (auf Grund einer nicht-malignen Uteruspathologie) erhalten. Von den drei Patientinnen mit der „sonstigen Cervix-OP“ wurde bei einer Patientin eine

Trachelektomie durchgeführt (0,2%), bei den anderen beiden Patientinnen war es auf Grund mangelnder Dokumentation nicht möglich, die Zervix-OP genauer einzugrenzen (siehe Abbildung 14).

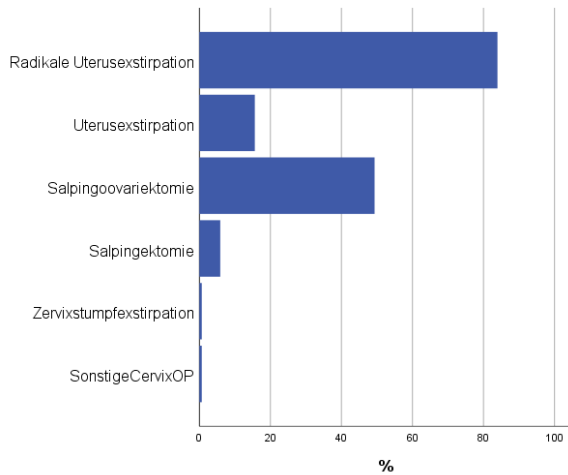


Abbildung 14: Balkendiagramm zur Verteilung der OP-Modalitäten

Tab. 16 zeigt die wichtigsten Patientencharakteristika des Auswertekollektivs:

Tabelle 16: Patientencharakteristika der hysterektomierten Patientinnen (442 Pat.)

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Diagnosealter	< 40	104	23,5%
	40 - 49	146	33,0%
	50 - 59	96	21,7%
	60 - 69	51	11,5%
	70 +	45	10,2%
Charlson-Comorbidity-Index	2	380	86,0%
	>2	62	14,0%
Histologie Gruppe	Plattenepithelkarzinom	320	72,4%
	Adenokarzinom	97	21,9%
	Adenosquamöses Karzinom	25	5,7%
Grading	G1/2	223	50,5%
	G3/4	218	49,3%
	GX/kA	1	0,2%
FIGO gesamt	IB	398	90,0%
	IIA	44	10,0%
Tumorgröße	< 20	83	18,8%
	20 - 39	128	29,0%
	40 - 59	47	10,6%
	60 +	22	5,0%
	k.A.	162	36,7%
Tumorgröße gesamt	<= 40	318	71,9%
	>40	91	20,6%
Nodalstatus	k.A.	33	7,5%
	N0	356	80,5%
	N1	73	16,5%
	NX/kA	13	2,9%

Lymphgefäßinvasion	L0	166	37,6%
	L1	181	41,0%
	LX/kA	95	21,5%
Veneninvasion	V0	248	56,1%
	V1	41	9,3%
	VX/kA	153	34,6%
Risikogruppe	low risk	201	45,5%
	intermediate risk	124	28,1%
	high risk	117	26,5%
Lymphadenektomie (gesamt)	ja	425	96,2%
	nein	17	3,8%
Lymphknoten untersucht (25- kat)	< 25	139	31,4%
	25+	272	61,5%
	N kA	14	3,2%
	LKU nein	17	3,8%
Residualtumor gesamt	R0	418	94,6%
	R1/2	15	3,4%
	RX/kA	9	2,0%
	OP+Rad+Chemo	119	26,9%
Therapie	OP+Rad	74	16,7%
	OP	249	56,3%
	Gesamt	442	100,0%

3.5.3 Lymphknoten

Bei 425 der hysterektomierten Patientinnen (96,2%) wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Von diesen 425 Patientinnen wiesen 77 (18,1%) einen pelvinen Lymphknotenbefall auf.

389 Patientinnen (88,0%) erhielten eine pelvine Lymphadenektomie. Bei 120 (27,1%) wurde zusätzlich zur pelvinen eine paraaortale Lymphadenektomie durchgeführt. Bei 36 Patientinnen (8,5%) erfolgte keine nähere Angabe zum Modus der Lymphadenektomie.

Zur Vereinfachung der Darstellung erfolgte eine Gruppierung der entfernten Lymphknoten: Bei 272 der lymphadenektomierten Patientinnen (61,5%) wurden 25 und mehr Lymphknoten untersucht. Warum der Cut-Off bei 25 Lymphknoten gesetzt wurde, darauf wird in der Diskussion näher eingegangen. Bei 139 Patientinnen (31,4%) wurden weniger als 25 Lymphknoten untersucht, und bei 14 (3,2%) erfolgte keine nähere Angabe für die Anzahl.

Teilt man in Zehnergruppen auf, dann ergeben sich für „20-29 Lymphknoten entfernt“ und „30-39 Lymphknoten entfernt“ mit respektive 124 Patientinnen (28,1%) und 121 Patientinnen (27,4%) die größte Anzahl. Bei einer Patientin wurden 100 und mehr Lymphknoten entfernt (0,2%). Es gab auch Ausreißer nach unten: Bei 12 Patientinnen (2,7%) wurden während der OP weniger als 10 Lymphknoten entfernt.

Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Lymphknoten (gruppiert)

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Lymphknoten untersucht (10- kat)	< 10	12	2,7%
	10 - 19	62	14,0%
	20 - 29	124	28,1%
	30 - 39	121	27,4%
	40 - 49	50	11,3%
	50 - 59	24	5,4%
	60 - 69	10	2,3%
	70 - 79	5	1,1%
	80 - 89	1	0,2%
	90 - 99	1	0,2%
	100+	1	0,2%
	N kA	14	3,2%
LKU nein	17	3,8%	
Lymphknoten untersucht (25- kat)	< 25	139	31,4%
	25+	272	61,5%
	N kA	14	3,2%
	LKU nein	17	3,8%
Lymphknoten (gesamt) untersucht	ja	425	96,2%
	nein	17	3,8%
	Gesamt	442	100,0%

3.5.4 Therapiekombinationen: „Hysterektomie + “

Bei 249 Patientinnen (56,3%) wurde nach der Hysterektomie nur eine Nachsorge durchgeführt. 193 (43,7%) erhielten dagegen nach der OP eine adjuvante Therapie: Bei 74 Patientinnen (16,7%) wurde eine Radiatio und bei 119 (26,9%) eine Radiochemotherapie durchgeführt.

3.5.5 Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Therapie

Zur Übersicht ist hier Tabelle 18 angefügt:

Tabelle 18: Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Therapie

		Therapie						Gesamt	
		OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP		Anzahl	Spalten (%)
		Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)	Anzahl	Spalten (%)		
Diagnosealter	< 40	30	25,2%	8	10,8%	66	26,5%	104	23,5%
	40 - 49	52	43,7%	20	27,0%	74	29,7%	146	33,0%
	50 - 59	26	21,8%	16	21,6%	54	21,7%	96	21,7%
	60 - 69	8	6,7%	16	21,6%	27	10,8%	51	11,5%
	70 +	3	2,5%	14	18,9%	28	11,2%	45	10,2%
Charlson-Comorbidity-Index	2	108	90,8%	57	77,0%	215	86,3%	380	86,0%
	>2	11	9,2%	17	23,0%	34	13,7%	62	14,0%
Histologie Gruppe	Plattenepithelkarzinom	92	77,3%	51	68,9%	177	71,1%	320	72,4%
	Adenokarzinom	18	15,1%	17	23,0%	62	24,9%	97	21,9%
	Adenosquamoses Karzinom	9	7,6%	6	8,1%	10	4,0%	25	5,7%
Grading	G1/2	43	36,1%	34	45,9%	146	58,6%	223	50,5%
	G3/4	76	63,9%	40	54,1%	102	41,0%	218	49,3%
	GX/kA	0	0,0%	0	0,0%	1	0,4%	1	0,2%
FIGO gesamt	IB	99	83,2%	63	85,1%	236	94,8%	398	90,0%
	IIA	20	16,8%	11	14,9%	13	5,2%	44	10,0%
Tumorgröße gesamt	<= 40	63	52,9%	50	67,6%	205	82,3%	318	71,9%
	>40	50	42,0%	15	20,3%	26	10,4%	91	20,6%
	k.A.	6	5,0%	9	12,2%	18	7,2%	33	7,5%
Nodalstatus	N0	62	52,1%	61	82,4%	233	93,6%	356	80,5%
	N1	55	46,2%	12	16,2%	6	2,4%	73	16,5%
	NX/kA	2	1,7%	1	1,4%	10	4,0%	13	2,9%
Lymphgefäßinvasion	L0	22	18,5%	23	31,1%	121	48,6%	166	37,6%
	L1	86	72,3%	32	43,2%	63	25,3%	181	41,0%
	LX/kA	11	9,2%	19	25,7%	65	26,1%	95	21,5%
Veneninvasion	V0	56	47,1%	36	48,6%	156	62,7%	248	56,1%
	V1	24	20,2%	8	10,8%	9	3,6%	41	9,3%
	VX/kA	39	32,8%	30	40,5%	84	33,7%	153	34,6%
Risikogruppe	low risk	1	0,8%	30	40,5%	170	68,3%	201	45,5%
	intermediate risk	43	36,1%	22	29,7%	59	23,7%	124	28,1%
	high risk	75	63,0%	22	29,7%	20	8,0%	117	26,5%
Lymphadenektomie (gesamt)	ja	116	97,5%	71	95,9%	238	95,6%	425	96,2%
	nein	3	2,5%	3	4,1%	11	4,4%	17	3,8%
Lymphknoten untersucht (25-kat)	< 25	27	22,7%	28	37,8%	84	33,7%	139	31,4%
	25+	86	72,3%	40	54,1%	146	58,6%	272	61,5%
	N kA	3	2,5%	3	4,1%	8	3,2%	14	3,2%
	LKU nein	3	2,5%	3	4,1%	11	4,4%	17	3,8%
Residualtumor gesamt	R0	107	89,9%	68	91,9%	243	97,6%	418	94,6%
	R1/2	5	4,2%	5	6,8%	5	2,0%	15	3,4%
	RX/kA	7	5,9%	1	1,4%	1	0,4%	9	2,0%
	Gesamt	119	100,0%	74	100,0%	249	100,0%	442	100,0%

3.6 Überlebensanalysen

3.6.1 Follow-Up-Zeit

Der Beobachtungszeitraum endete am 31.12.2019. Der mittlere Follow-Up betrug 8,7 Jahre; der Median betrug 7,8 Jahre.

3.6.2 Gesamtüberleben im Auswertekollektiv

Im Beobachtungszeitraum ergaben sich 91 Todesfälle (20,6%). Das 5-Jahres-Überleben lag bei ca. 86% (siehe Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 16). Die Überlebenszeit betrug im Mittel 13,6 Jahre (SD 0,3; KI 13,0-14,2).

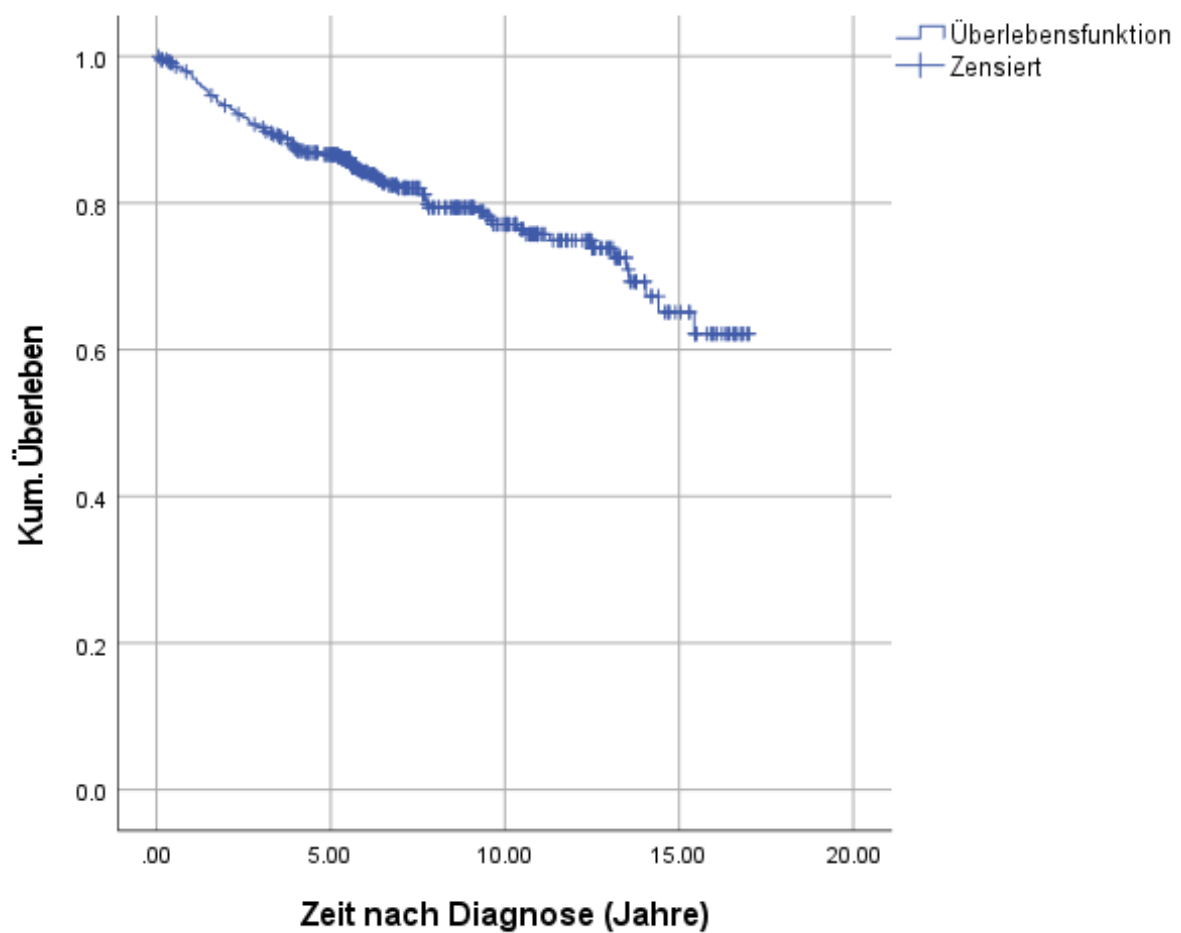


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben im Kollektiv

3.6.3 Gesamtüberleben nach Therapie

In der Gruppe der Patientinnen, die nur hysterektomiert wurden, gab es 43 Ereignisse (von 249 Pat., 17,3%). Bei den Patientinnen mit Hysterektomie und nachfolgender Radiatio ergaben sich 20 Ereignisse (von 74 Patientinnen, 27,0%). Die Gruppe mit OP und anschließender Radiochemotherapie verzeichnete 28 Ereignisse (von 119 Patientinnen, 23,5%). Die 91 Ereignisse verteilten sich folgendermaßen auf die Therapiearme: 47,3% für die Hysterektomie-Gruppe, 22,0% in der Radiatio-Gruppe und 30,8% in der Radiochemotherapie -Gruppe.

Es ergaben sich deutliche Unterschiede für das mittlere Überleben innerhalb der Therapiegruppen: So war die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe mit adjuvanter Radiochemotherapie 13,0 Jahre (SD 0,6) deutlich niedriger als die in der Hysterektomie-Gruppe (14,1 Jahre, SD 0,4). Das mittlere Überleben für die Gruppe mit adjuvanter Radiatio war mit 12,8 Jahren (SD 0,7) ebenfalls niedriger. Allerdings zeigte der Log-Rank-Test (Tab. 19) keinen statistisch signifikanten Unterschied für die unterschiedlichen Therapiearme.

Die multivariable Cox-Regression in Tab. 20 zeigt, dass diese Unterschiede im Überleben nicht signifikant waren. Gegenüber Patienten mit alleiniger OP ergab sich für das Gesamtüberleben nach OP und Radiochemotherapie keine signifikante HR. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigte demnach keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapiegruppen.

Tabelle 19: Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den unterschiedlichen Therapiearmen

		Paarweise Vergleiche					
		OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
	Therapie						
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			,091	,753	1,218	,270
	OP+Rad	,099	,753			2,300	,129
	OP	1,218	,270	,510	,129		

Tabelle 20: Multivariable Coxregression zum Gesamtüberleben in den Therapiearmen

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,274			
OP+Rad+Chemo	,257	1,317	,818	2,120
OP+Rad	,141	1,490	,876	2,536

Tabelle 21: Darstellung der Kovariaten der multivariablen Coxregression zum Gesamtüberleben in den Therapiearmen

Mittelwerte der Kovariaten und schrittweise Regression				
	Mittelwert	Muster		
		1	2	3
Therapie(1)	.268	1.000	.000	.000
Therapie(2)	.168	.000	1.000	.000
Diagnosealter	50.106	50.106	50.106	50.106
Charlson-Comorbidity-Index	.141	.141	.141	.141
Histologie Gruppe(1)	.220	.220	.220	.220
Histologie Gruppe(2)	.057	.057	.057	.057
Grading(1)	.494	.494	.494	.494
Grading(2)	.002	.002	.002	.002
FIGO gesamt	.100	.100	.100	.100
Tumorgroesse gesamt(1)	.204	.204	.204	.204
Tumorgroesse gesamt(2)	.075	.075	.075	.075
Nodalstatus(1)	.163	.163	.163	.163
Nodalstatus(2)	.029	.029	.029	.029
Lymphgefäßinvasion(1)	.408	.408	.408	.408
Lymphgefäßinvasion(2)	.215	.215	.215	.215
Veneninvasion(1)	.093	.093	.093	.093
Veneninvasion(2)	.345	.345	.345	.345
Residualtumor gesamt(1)	.034	.034	.034	.034
Residualtumor gesamt(2)	.020	.020	.020	.020

Zur Tabelle 21: In der multivariablen Cox-Regression wurde für folgende Variablen adjustiert: nach Therapiearm (1 entspricht einer OP mit nachfolgender Radiochemotherapie, 2 entspricht einer OP mit nachfolgender Radiatio), nach Diagnosealter, Charlson-Score, Histologie-Gruppen (1 entspricht einem Plattenepithelkarzinom, 2 entspricht einem Adenokarzinom), Grading (1 entspricht Grading 1 und 2; 2 entspricht Grading 3 und 4), FIGO-Stadium gesamt, Tumorgroße (1 entspricht bis einschließlich 40mm; 2 entspricht größer 40mm), Nodalstatus (1 entspricht N0, 2 entspricht N1), Lymphgefäßinvasion (1 entspricht L0, 2 entspricht L1) Veneninvasion (1 entspricht V0, 2 entspricht V1), Residualtumor (1 entspricht R0, 2 entspricht R1 und R2). Alle weiteren multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden für die gleichen Variablen adjustiert.

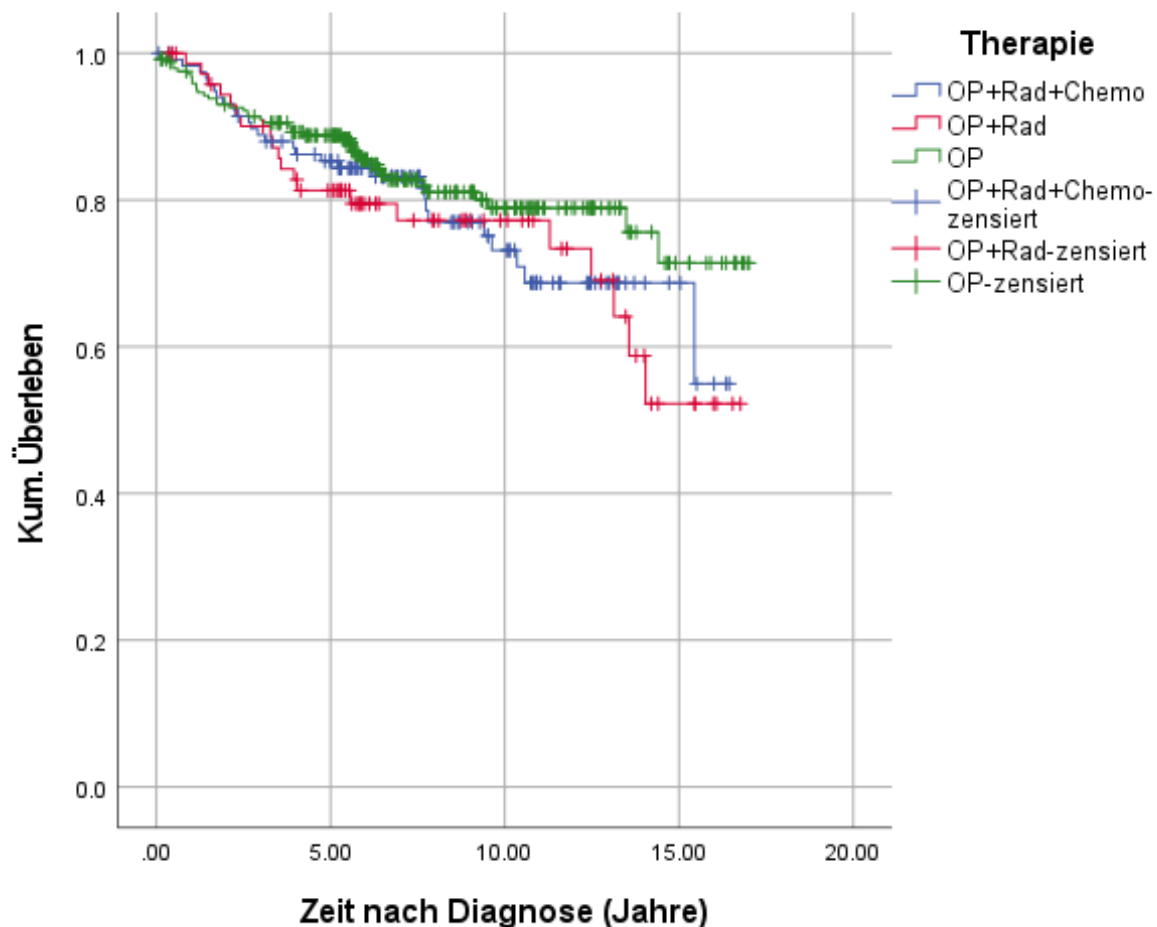


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in den unterschiedlichen Therapiearmen

3.6.4 Gesamtüberleben nach Therapie, stratifiziert nach Risikogruppen

3.6.4.1 Gesamtüberleben in der low risk-Gruppe

In der *low risk*-Gruppe befanden sich 201 Patientinnen (45,5% des Gesamtkollektivs). Zur näheren Einteilung in die Risikogruppen siehe oben.

Die mit 170 Patientinnen (84,6%) weitaus stärkste Subgruppe stellten die Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie dar. 30 (14,9%) unterzogen sich zusätzlich einer Radiatio und eine Patientin erhielt post-operativ eine Radiochemotherapie (siehe Tab. 22). In der *low risk*-Gruppe gab es insgesamt 30 Ereignisse: 24 entfielen auf die Patientinnen mit alleiniger OP (14,1%) und 6 Ereignisse auf die Patientinnen mit OP und nachfolgender Radiatio (20% starben oder erlitten ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes).

Tabelle 22: Therapieentscheidungen in der low risk-Gruppe

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
OP+Rad+Chemo	1	0	1	100,0%
OP+Rad	30	6	24	80,0%
OP	170	24	146	85,9%
Gesamt	201	30	171	85,1%

Der durchgeführte Log-Rank-Test ergab in der *low risk*-Gruppe keinen signifikanten Unterschied der Kaplan-Meier-Überlebenskurven (siehe Tab. 23).

Tabelle 23: Log-Rank-Test: Paarweise Vergleiche der Therapiearme in der low risk-Gruppe

	Therapie	OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			,114	,735	,146	,703
	OP+Rad	,114	,735			,329	,566
	OP	,146	,703	,329	,566		

Auch nach Adjustierung in der multivariablen Cox-Regression ließ sich kein Überlebensunterschied feststellen (Tab. 24):

Tabelle 24: Multivariable Cox-Regression zum Überleben in der low risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,849			
OP+Rad+Chemo	,980	,000	,000	.
OP+Rad	,567	1,301	,529	3,200

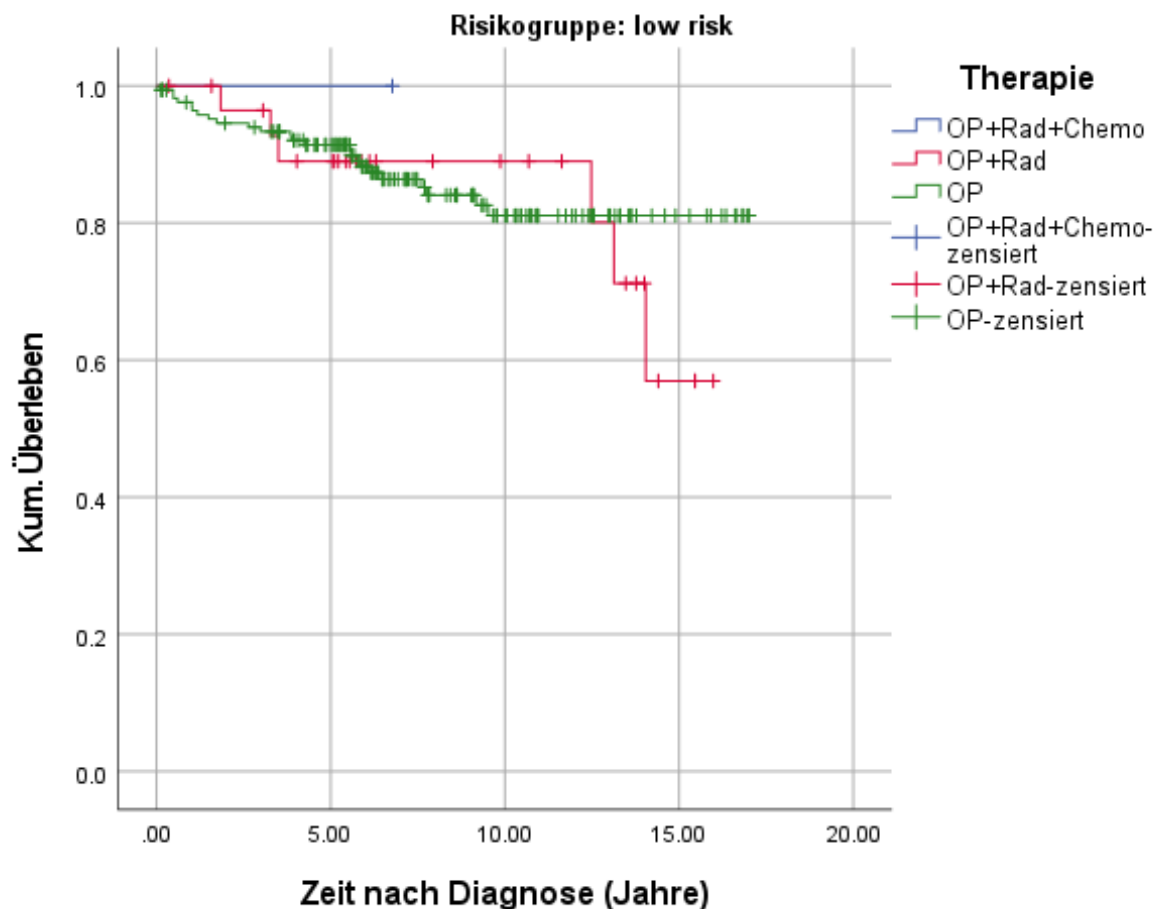


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der low risk-Gruppe

3.6.4.2 Gesamtüberleben in der intermediate risk-Gruppe

In der *intermediate risk*-Gruppe befanden sich 124 Patientinnen (28,1% des Gesamtkollektivs). Hier waren die Patientinnen deutlich gleichmäßiger auf die Therapiearme verteilt als in der *low risk*-Gruppe: 59 (47,6%) unterzogen sich der alleinigen Hysterektomie. 22 (17,7%) erhielten nach der OP noch eine Radiatio. 43 (34,7%) erhielten nach der OP eine Radiochemotherapie (siehe Tab. 25). Die 26 Ereignisse in der Gruppe verteilten sich folgendermaßen: 13 in der OP-Gruppe (22,0% der Patientinnen erlitten ein Ereignis), 5 (22,7%) in der Gruppe „OP und Radiatio“, 8 (18,6%) in der Gruppe „OP und Radiochemotherapie“).

Tabelle 25: Therapieentscheidungen in der intermediate risk-Gruppe

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
OP+Rad+Chemo	43	8	35	81,4%
OP+Rad	22	5	17	77,3%
OP	59	13	46	78,0%
Gesamt	124	26	98	79,0%

Das mittlere Gesamtüberleben betrug für Patientinnen mit „OP alleine“ 11,9 Jahre (SD 1,6 Jahre); für Pat. mit „OP und Radiatio“ 10,8 Jahre (SD 1,5 Jahre) und für Pat. mit „OP und Radiochemo“ 12,5 Jahre (SD 0,7 Jahre). Der Log-Rank-Test (siehe Tab. 26) ergab keinen Unterschied im Gesamtüberleben:

Tabelle 26: Log-Rank-Test der unterschiedlichen Therapiearme in der intermediate risk-Gruppe

	Therapie	OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			,276	,600	1,204	,272
	OP+Rad	,276	,600			,016	,899
	OP	1,204	,272	,016	,899		

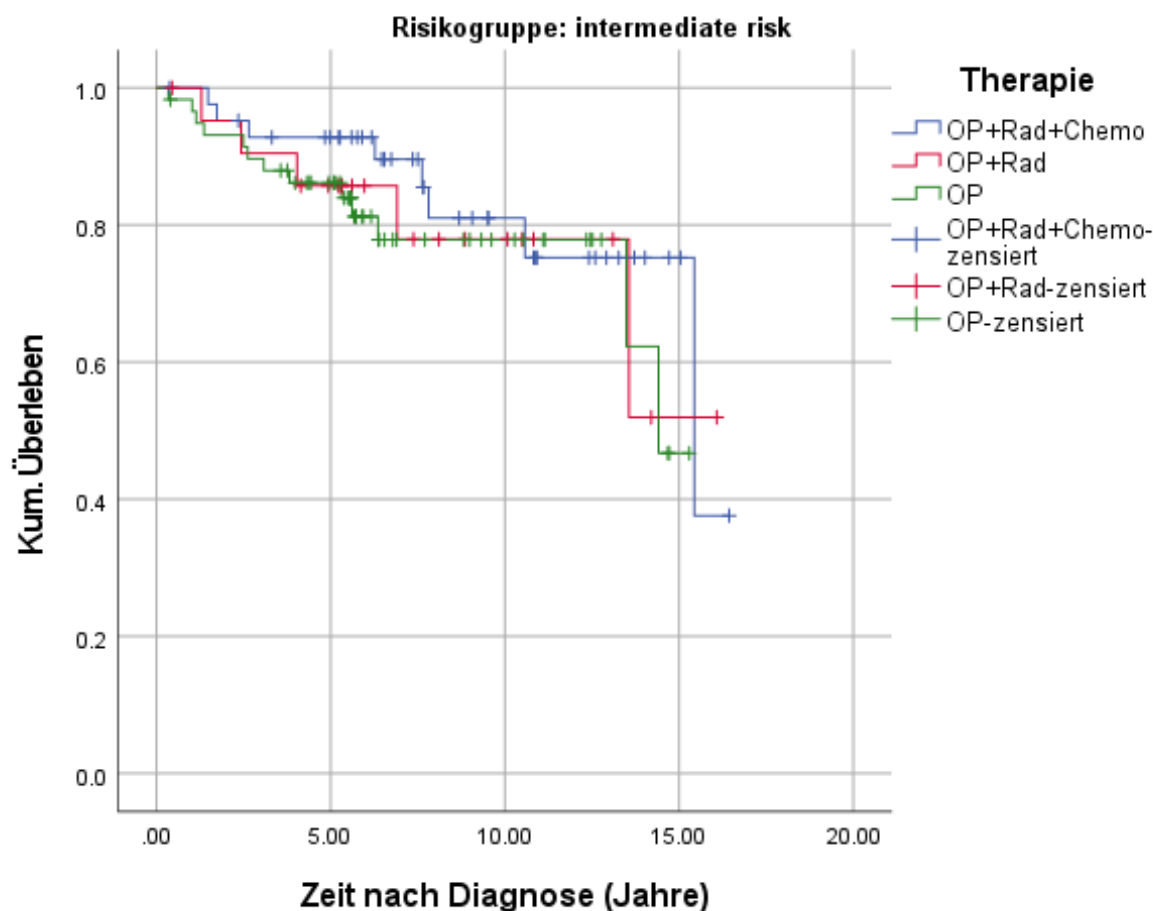


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der intermediate risk-Gruppe

Auch nach Adjustierung für die oben genannten Variablen ergab sich für die unterschiedlichen Überlebenskurven kein signifikanter Unterschied ($p=0,306$ bzw. $0,767$; siehe Tab. 27).

Tabelle 27: Multivariable Cox-Regression zum Überleben in der intermediate risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,591			
OP+Rad+Chemo	,306	,625	,255	1,536
OP+Rad	,767	,853	,299	2,434

3.6.4.3 Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe

Die *high risk*-Gruppe bestand aus insgesamt 117 Patientinnen (26,5%). Bei 20 (17,1%) wurde nur eine Hysterektomie durchgeführt. Bei 22 (18,9%) wurde zusätzlich eine adjuvante Radiatio durchgeführt. Die Mehrheit der Patientinnen durchlief eine Hysterektomie mit

adjuvanter Radiochemotherapie: 75 (64,1%). Insgesamt gab es 41 Ereignisse in der *high risk*-Gruppe:

In der OP-Gruppe gab es 4 Ereignisse (20,0%). In der „OP und Radiatio“-Gruppe gab es 8 Ereignisse (36,4%). Die „OP und Radiochemotherapie“-Gruppe wies 15 Ereignisse auf (20,0%, siehe Tab. 28).

Tabelle 28: Therapieentscheidungen in der *high risk*-Gruppe

Therapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
OP+Rad+Chemo	75	15	60	80,0%
OP+Rad	22	8	14	63,6%
OP	20	4	16	80,0%
Gesamt	117	41	76	65,0%

Das mittlere Überleben in der *high risk*-Gruppe war mit 11,3 Jahren (SD 0,7) deutlich geringer als in der Gesamtpopulation (13,6 Jahre, 0,3 SD). Auch das mediane Überleben war mit 11,3 Jahren verringert.

In Tab. 29 sieht man, dass die mittlere Überlebenszeit für die Gruppe „OP und Radiochemotherapie“ mit 11,8 Jahren (SD 0,8) höher war als in der „OP und nachfolgende Beobachtung“-Gruppe (Mittelwert hier 10,6 Jahre, SD 1,6).

Tabelle 29: Gemittelte Überlebenszeiten in der *high risk*-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Therapie	Schätzer	Mittelwert ^b			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
OP+Rad+Chemo	11,823	,778	10,299	13,348
OP+Rad	9,811	1,587	6,700	12,921	11,296	.	.	.
OP	10,598	1,645	7,374	13,823
Gesamt	11,340	,677	10,013	12,666

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Im Log-Rank-Test (siehe Tab. 30) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Therapiearmen.

Tabelle 30: Log-Rank-Test zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe

		Paarweise Vergleiche					
		OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
	Therapie						
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			1,919	,166	1,183	,277
	OP+Rad	1,919	,166			,021	,884
	OP	1,183	,277	,021	,884		

Auch in der multivariablen Cox-Regression ließ sich in der *high risk*-Gruppe nach Adjustierung kein Überlebensvorteil für eine adjuvante Therapie feststellen (siehe Tab. 31).

Tabelle 31: Multivariable Cox-Regression zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,431			
OP+Rad+Chemo	,544	,754	,302	1,879
OP+Rad	,668	1,254	,446	3,528

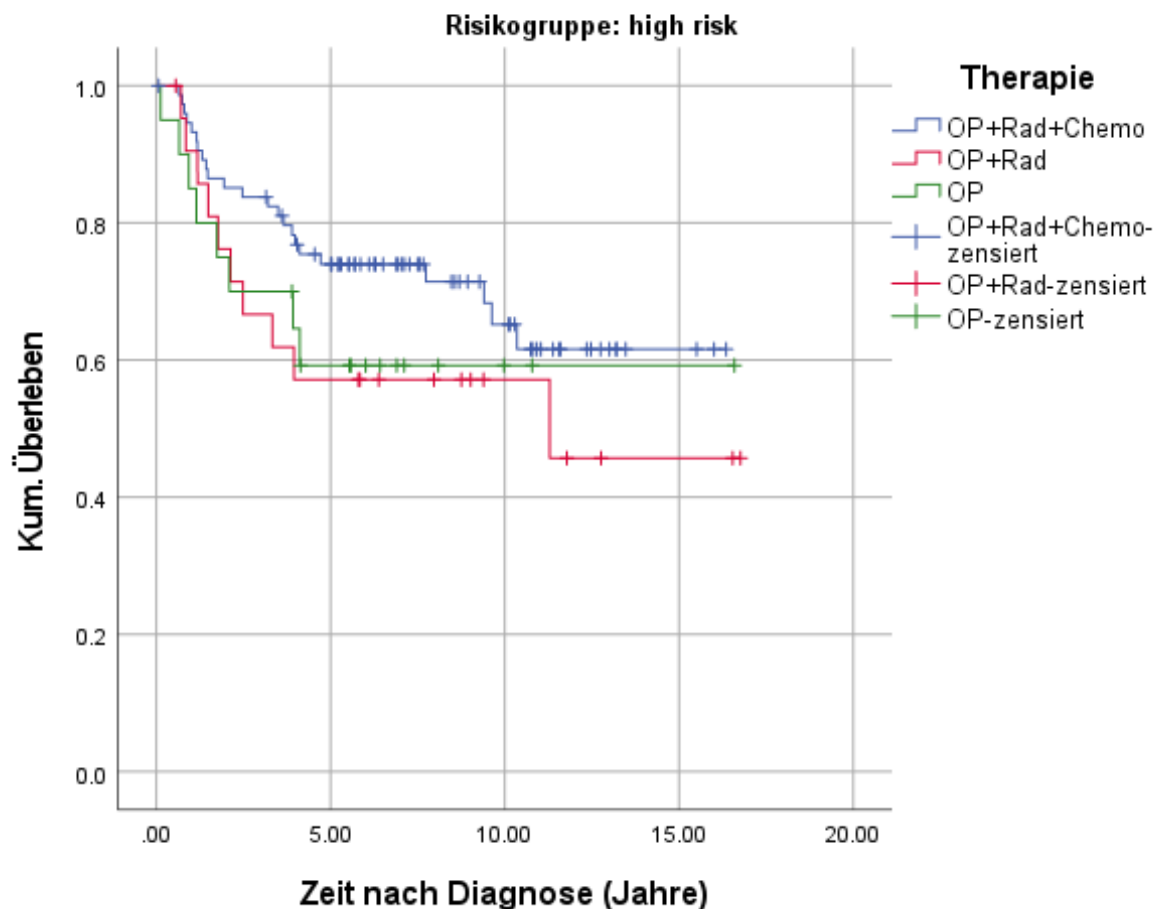


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe

3.6.1 Rezidivfreies Überleben nach Therapie

3.6.1.1 Rezidivfreies Überleben im Gesamtkollektiv

Betrachtet man statt dem Gesamtüberleben das Rezidiv-freie Überleben, stellen sich die Zahlen ähnlich dar. Insgesamt ergibt sich ein vergleichbares Ergebnis, allerdings zeigt sich mit adjuvanter Therapie eine Tendenz zu einem verlängerten RFS:

Von den 442 Patientinnen erlitten 124 im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (28,1%). Das 5-Jahres-Überleben ohne Rezidiv betrug 76% (siehe Kaplan-Meier-Kurve in der Abb. 21). Die mittlere Rezidiv-freie Überlebenszeit betrug 12,4 Jahre (SD 0,3 Jahre).

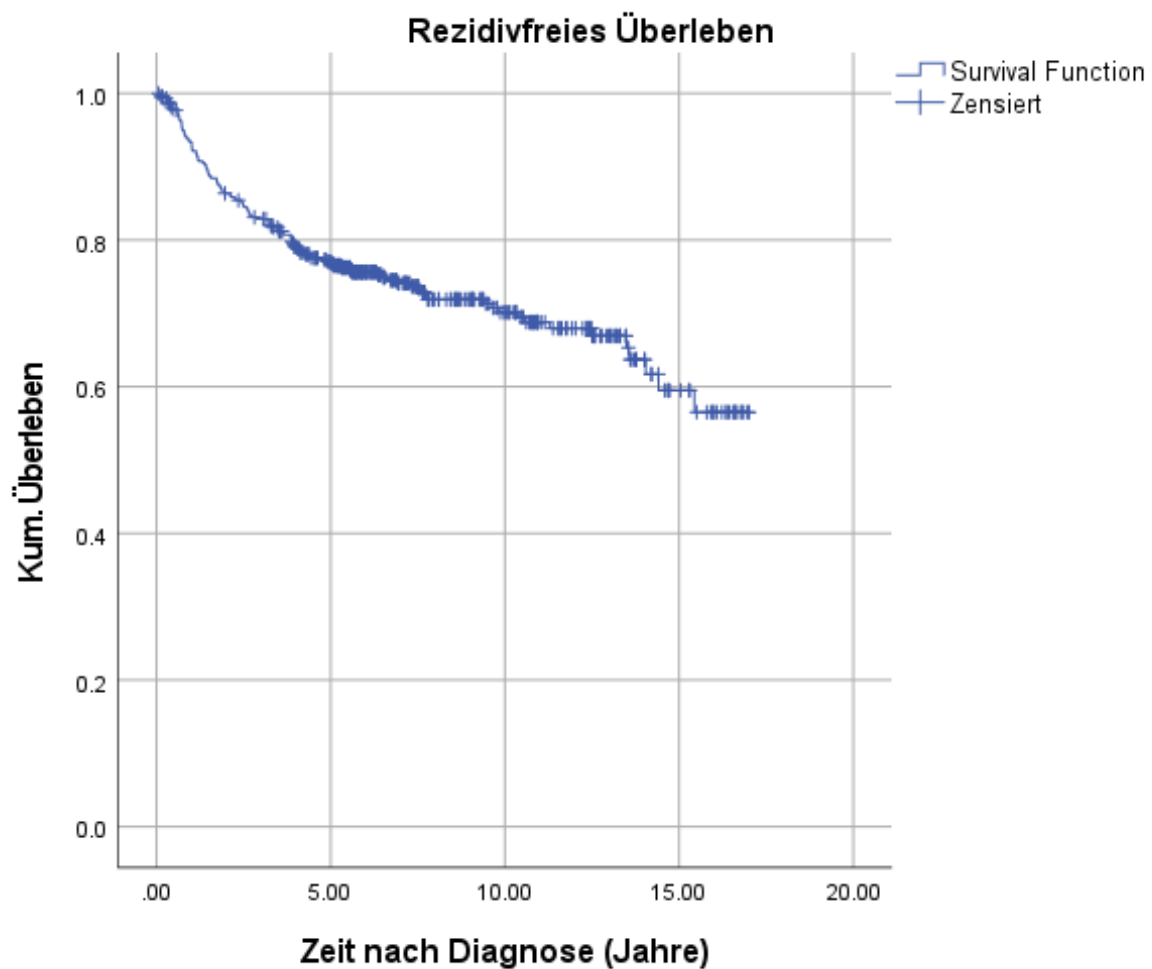


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des RFS

3.6.1.2 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Therapie

Wenn man die einzelnen Therapiearme vergleicht, dann zeigen die Patientinnen in der Gruppe mit alleiniger Hysterektomie das längste mittlere Überleben mit 12,8 Jahren. Die Patientinnen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten, zeigten ein mittleres Überleben von 12,4 Jahren. Das kürzeste mittlere Überleben zeigten die Patientinnen mit adjuvanter Radiatio (mittleres Überleben von 10,9 Jahren), siehe dazu die Tabelle 32.

Tabelle 32: Mittelwerte des RFS abhängig von der Therapie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Therapie	Schätzer	Mittelwert ^b			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
OP+Rad+Chemo	12,434	,592	11,273	13,594
OP+Rad	10,918	,840	9,271	12,565	14,045	1,211	11,671	16,420
OP	12,823	,451	11,939	13,707
Gesamt	12,442	,344	11,768	13,115

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 33: Log Rank-Test zum RFS abhängig von der Therapie

Paarweise Vergleiche							
	Therapie	OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			2,632	,105	1,218	,270
	OP+Rad	2,632	,105			3,340	,068
	OP	0,006	,939	3,340	,068		

Allerdings zeigt der Log-Rank-Test in Tabelle 33, dass es für diese Unterschiede in der Rezidiv-freien Überlebenszeit keine Signifikanz gibt. Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass der p-Wert für den Unterschied der Überlebenszeit zwischen „Hysterektomie allein“ und „Hysterektomie und Radiatio“ mit 0,068 an der Grenze zur statistischen Signifikanz lag.

Als für die Kovariaten adjustiert wurde, zeigte sich für eine adjuvante Radiatio im Vergleich zu einer alleinigen Hysterektomie eine Hazard Ratio von 1,508 (95%-KI 0,967-2,353) mit einem nahezu statistisch signifikanten p-Wert (p=0,070), siehe Tab. 34.

Tabelle 34: Multivariable Coxregression zum RFS in Abhängigkeit der Therapie

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,154			
OP+Rad+Chemo	,950	,987	,645	1,508
OP+Rad	,070	1,508	,967	2,353

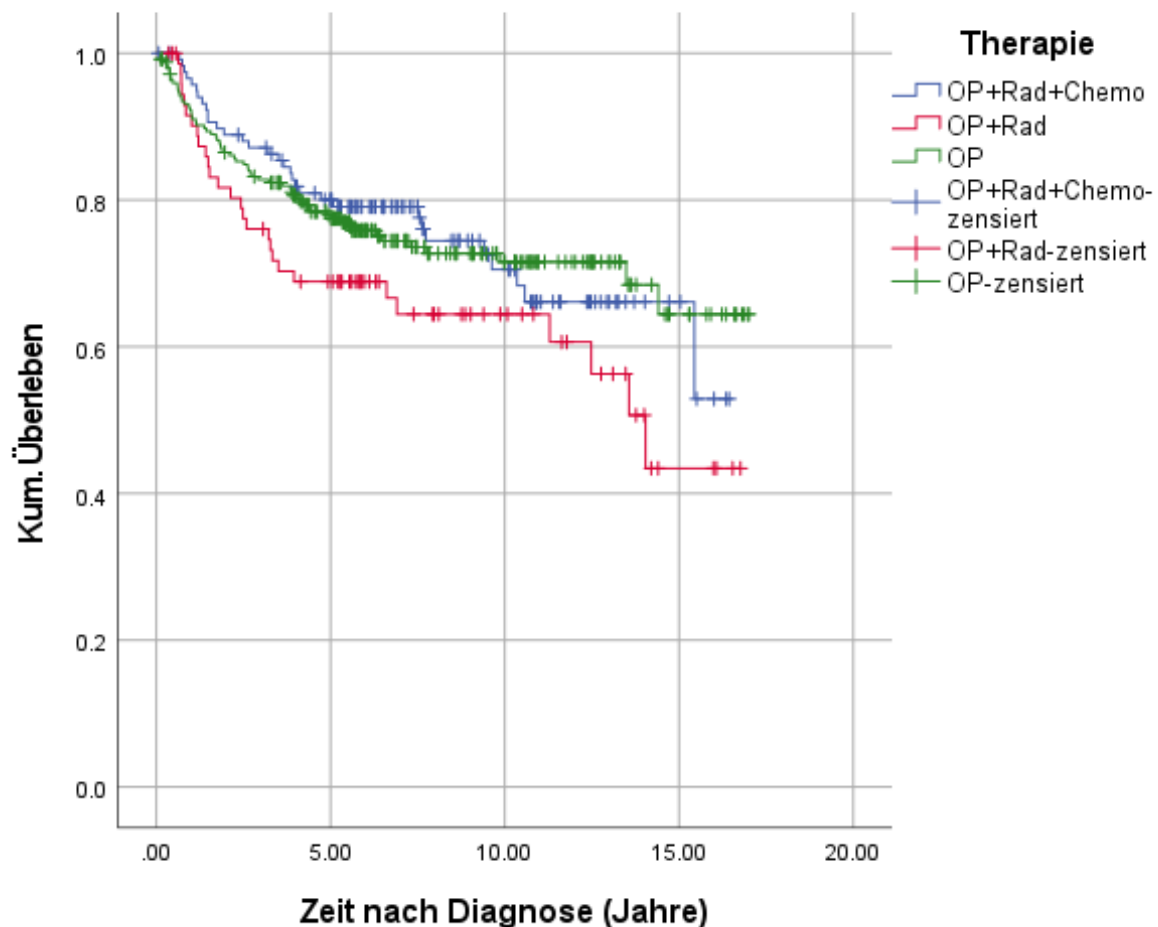


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in Abhängigkeit der Therapie

3.6.1.3 Rezidivfreies Überleben in der low risk-Gruppe

In der *low risk*-Gruppe erlitten von den 201 Patientinnen 51 im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (25,4%). In dieser Gruppe gab es nur eine Patientin, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten hat. Diese erlitt kein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Deshalb können in dieser Subgruppe nur die Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie und die mit adjuvanter Radiotherapie sinnvoll miteinander verglichen werden:

30 Patientinnen erhielten eine adjuvante Radiatio; davon erlitten 13 ein Rezidiv (43,3%). Die restlichen 170 Patientinnen erhielten eine alleinige Hysterektomie; davon erlitten 38 ein Rezidiv (22,4%).

Tabelle 35: Log Rank-Test zum RFS in der low risk-Gruppe

		Paarweise Vergleiche					
		OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
Therapie		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	OP+Rad+Chemo			,512	,474	,250	,617
	OP+Rad	,512	,474			5,605	,018
	OP	,250	,617	5,605	,018		

Laut Log Rank-Test in Tab. 35 ist der Unterschied im Rezidiv-freien Überleben für eine alleinige Hysterektomie im Vergleich zu einer zusätzlichen Radiatio statistisch signifikant ($p=0,018$).

In der Cox-Regression in Tab. 36 zeigt sich für eine adjuvante Radiatio eine signifikant ($p=0,021$) höhere Hazard Ratio mit 2,106 (95%-KI 1,121-3,957).

Tabelle 36: Multivariable Coxregression zum RFS in der low risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,069			
OP+Rad+Chemo	,973	,000	,000	1,75E+242
OP+Rad	,021	2,106	1,121	3,957

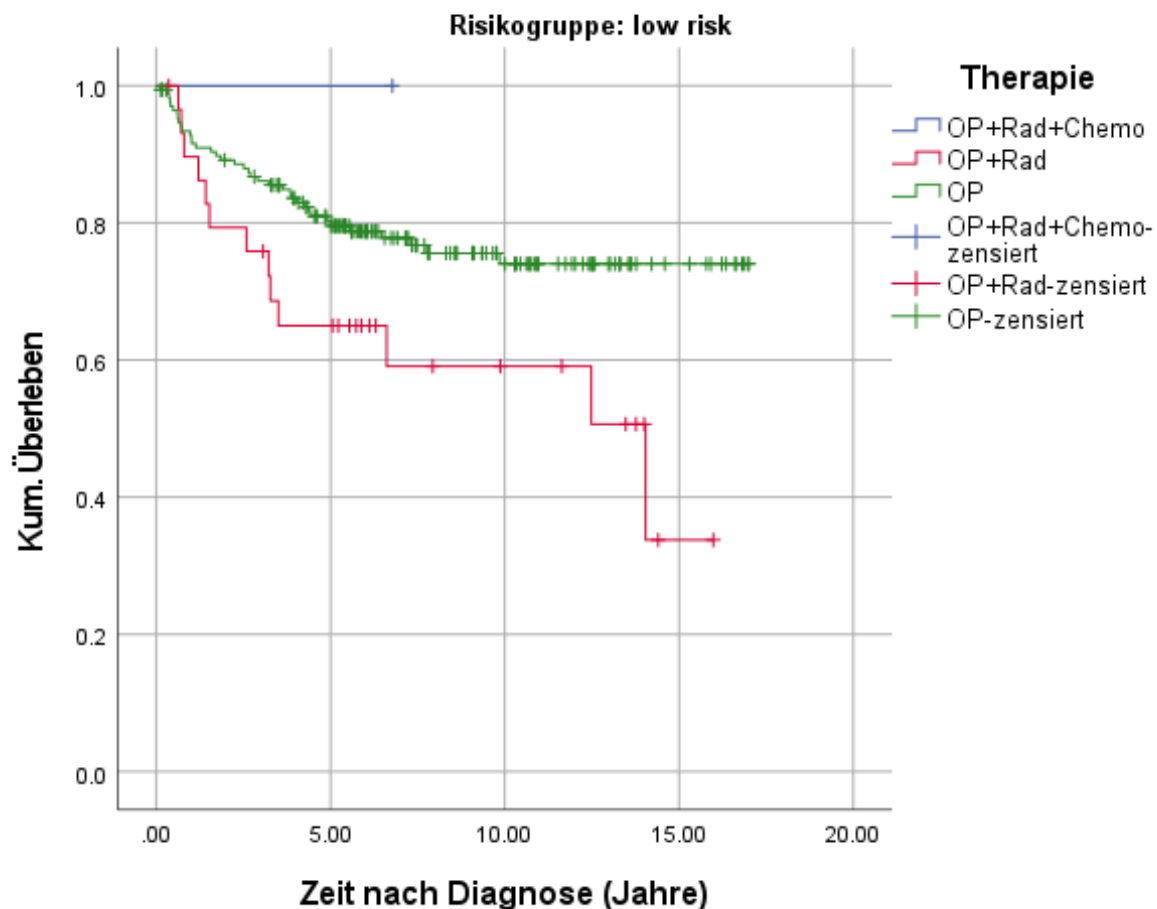


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der low risk-Gruppe

3.6.1.4 Rezidivfreies Überleben in der intermediate risk-Gruppe

In der *intermediate risk*-Gruppe gab es im Therapiearm der Patientinnen mit adjuvanter Radiochemotherapie neun Ereignisse (von 43 Patientinnen, 20,9%). 22 Patientinnen wurden mit einer adjuvanter Radiotherapie behandelt; davon erlitten fünf ein Rezidiv (22,7%). 59 Patientinnen unterzogen sich einer alleinigen Hysterektomie; davon erlitten 32 ein Rezidiv (25,8%).

Die mittleren Überlebenszeit für die Patientinnen mit adjuvanter Radiochemotherapie ist mit 13,4 Jahren über dem Durchschnitt der *intermediate risk*-Gruppe (12,3 Jahre). Oben genannte Patientinnen lebten im Schnitt 0,8 Jahre länger ohne Rezidiv als die Patientinnen mit adjuvanter Radiotherapie; und 2,4 Jahre länger ohne Rezidiv als die Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie (siehe Tab. 37).

Tabelle 37: Rezidivfreie Überlebenszeiten in der intermediate risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Therapie	Schätzer	Mittelwert ^b			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
OP+Rad+Chemo	13,373	,847	11,714	15,033	15,444	3,488	8,607	22,282
OP+Rad	12,616	1,293	10,082	15,150				
OP	11,012	,828	9,389	12,636	14,412	1,047	12,359	16,465
Gesamt	12,285	,596	11,118	13,452	15,444	1,213	13,067	17,821

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Im Log Rank-Test (Tab 38) ist ersichtlich, dass der Überlebensunterschied zwischen adjuvanter Radiochemotherapie und adjuvanter Radiotherapie nicht signifikant ist ($p=0,734$). Der Überlebensunterschied zwischen adjuvanter Radiochemotherapie und alleiniger Hysterektomie war mit einem p-Wert von gerundet 0,077 nahezu signifikant.

Tabelle 38: Log Rank-Test zum RFS in der intermediate risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche							
	Therapie	OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			,116	,734	3,121	,077
	OP+Rad	,116	,734			,685	,408
	OP	3,121	,077	,685	,408		

Tabelle 39: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der intermediate risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,205			
OP+Rad+Chemo	,089	,492	,217	1,114
OP+Rad	,319	,599	,219	1,639

In der Cox-Regression (Tab. 39) zeigte sich mit $p=0,089$ eine nahezu signifikant verringerte Hazard Ratio (HR 0,492; 95%-KI 0,217-1,114) für die Patientinnen mit adjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Hysterektomie.

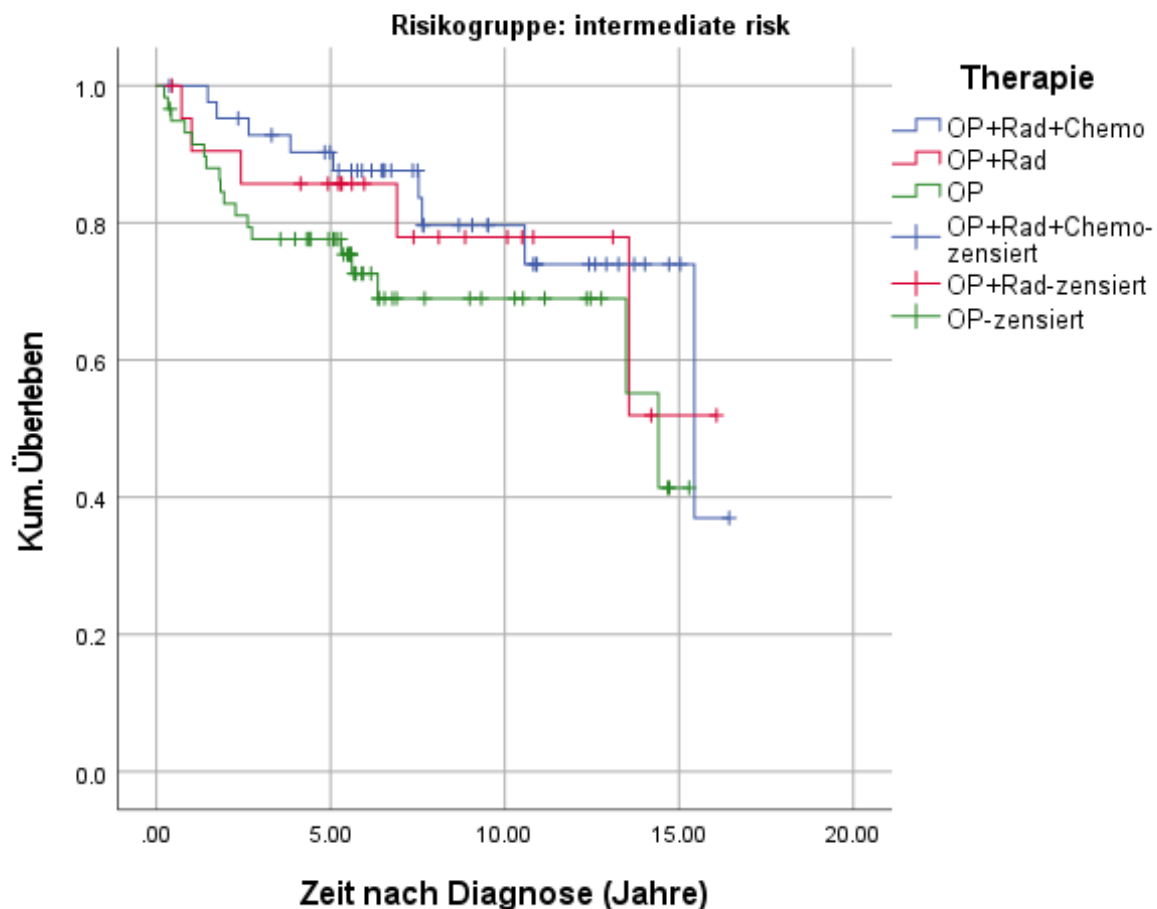


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der intermediate risk-Gruppe

3.6.1.5 Rezidivfreies Überleben in der high risk-Gruppe

Von den 117 Patientinnen in der *high risk*-Gruppe unterzogen sich 75 einer adjuvanten Radiochemotherapie; davon erlitten 23 ein Rezidiv (30,7%). 22 unterzogen sich einer adjuvanten Radiotherapie; davon erlitten zehn Patientinnen ein Rezidiv (45,5%). 20 erhielten eine alleinige Hysterektomie; unter diesen Patientinnen erlitten acht ein Rezidiv (40,0%).

In der *high risk*-Gruppe zeigt sich in den mittleren Überlebenszeiten wie in der *intermediate risk*-Gruppe ein Vorteil für die Patientinnen mit adjuvanter Radiochemotherapie: Die Frauen lebten im Beobachtungszeitraum mit 11,8 Jahren länger als der Durchschnitt der *high risk*-Gruppe, 2,0 Jahre länger als die Patientinnen mit adjuvanter Radiotherapie und 1,2 Jahre länger als die mit alleiniger Hysterektomie (s. Tab. 40). Der Log Rank-Test in Tab. 41 zeigt, dass dieser Überlebensvorteil nicht signifikant ist. Auch in der Cox-Regression in Tab. 42 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Hazard Ratios.

Tabelle 40: Rezidivfreie Überlebenszeiten in der high risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Therapie	Schätzer	Mittelwert ^b			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
OP+Rad+Chemo	11,823	,778	10,299	13,348	11,296			
OP+Rad	9,811	1,587	6,700	12,921				
OP	10,598	1,645	7,374	13,823				
Gesamt	11,340	,677	10,013	12,666				

b. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 41: Log Rank-Test zum RFS in der high risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche							
	Therapie	OP+Rad+Chemo		OP+Rad		OP	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	OP+Rad+Chemo			1,919	,166	1,183	,277
	OP+Rad	1,919	,166			,021	,884
	OP	1,183	,277	,021	,884		

Tabelle 42: Multivariable Coxregression zum RFS in der high risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
OP	,303			
OP+Rad+Chemo	,276	,639	,285	1,431
OP+Rad	,889	1,069	,421	2,717

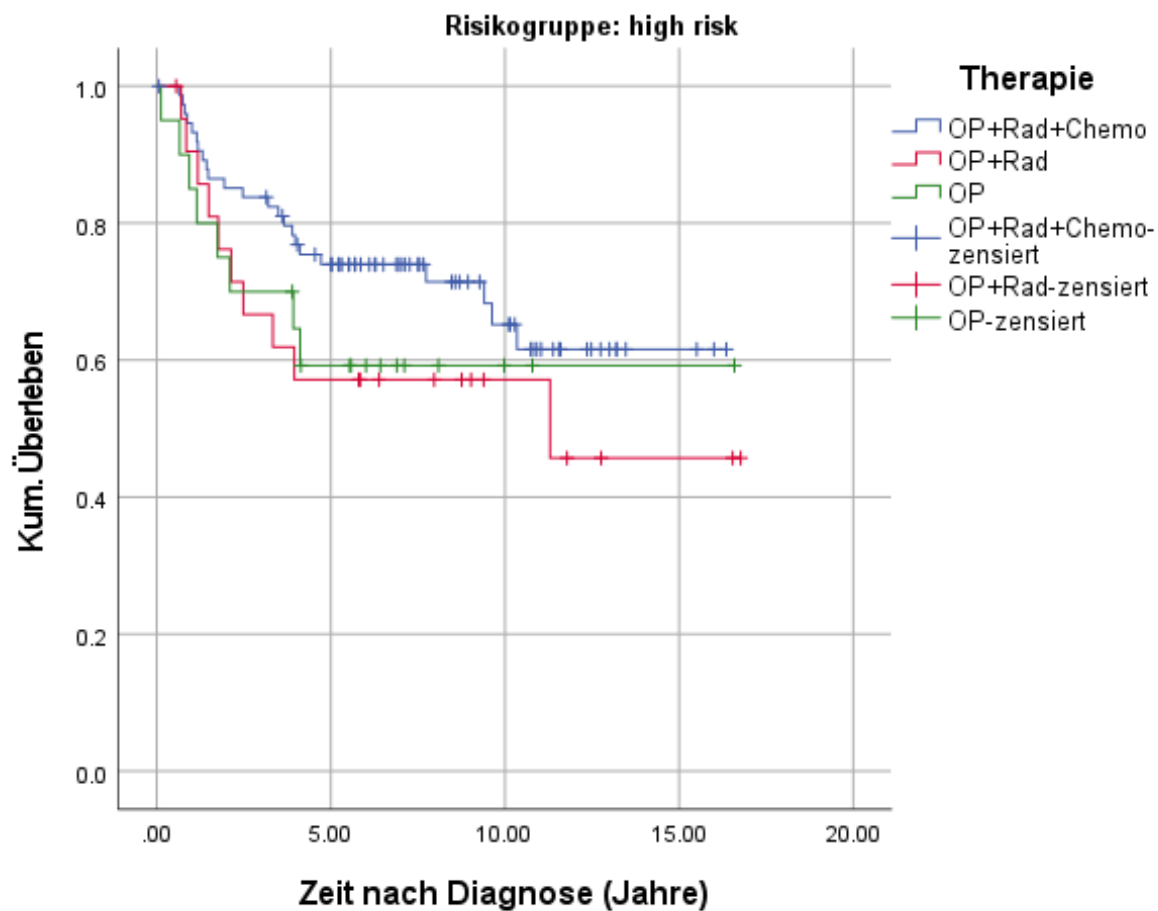


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der high risk-Gruppe

3.6.2 Überlebensanalyse abhängig von adjuvanter Radiatio

3.6.2.1 Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio im Gesamtkollektiv

193 Patientinnen (43,7%) erhielten als Teil ihres Therapieschemas eine Radiotherapie, 249 (56,3%) nicht. In der Gruppe der bestrahlten Patientinnen gab es 48 Ereignisse (24,9%) und in der Gruppe ohne Radiatio gab es 43 Ereignisse (17,3%), siehe Tab. 43.

Tabelle 43: Patienten mit und ohne adjuvante Radiatio

Zusammenfassung der Fallverarbeitung					
Radiotherapie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert		Prozent
			N	Prozent	
ja	193	48	145	75,1%	
nein	249	43	206	82,7%	
Gesamt	442	91	351	79,4%	

Vergleicht man die Mittelwerte für das Überleben mit und ohne Radiotherapie (siehe Tab. 44), so ergibt sich für die bestrahlten Patientinnen ein niedrigerer Wert: 12,9 Jahre (SD 0,5); im Vergleich zu dem mittleren Überleben ohne adjuvante Therapie mit 14,1 Jahren (SD 0,4). Der Log-Rank-Test und die Cox-Regression zeigen jedoch, dass dieser Unterschied im Gesamtüberleben nicht signifikant ist (siehe Tab 45). Auch in der Cox-Regression (Tab. 46) zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Hazard Ratios.

Tabelle 44: Gemittelte Überlebenszeiten für die Patientinnen mit und ohne Radiotherapie

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
Radiotherapie	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	12,926	,463	12,019	13,832				
nein	14,093	,404	13,302	14,884				
Gesamt	13,588	,313	12,973	14,202				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 45: Log-Rank-Test bei den bestrahlten und nicht-bestrahlten Patientinnen

Paarweise Vergleiche					
		ja		nein	
	Radiotherapie	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			2,410	,121
	nein	2,410	,121		

Tabelle 46: Multivariable Coxregression zum OS in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,122	1,384	,917	2,089

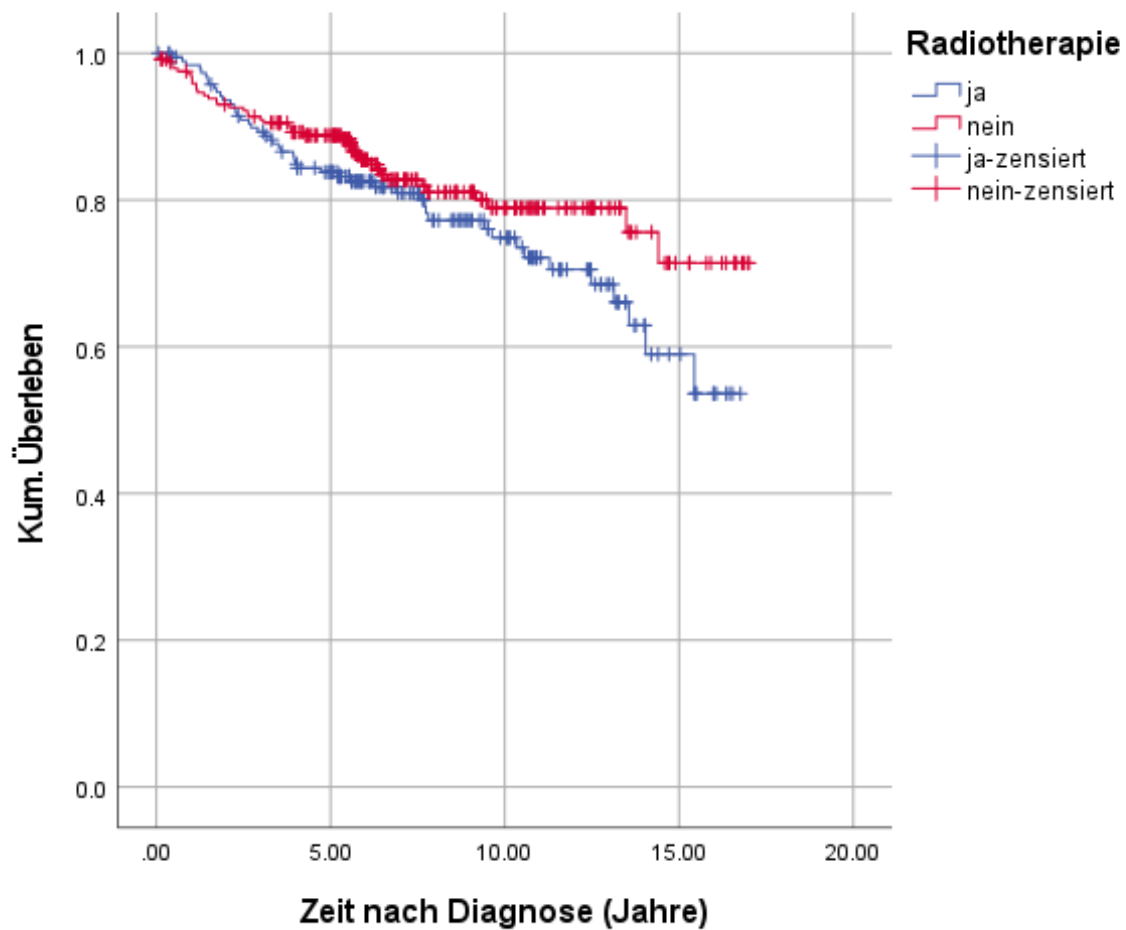


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei bestrahlten und nicht-bestrahlten Patientinnen

3.6.2.2 Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der low risk-Population

In der *low risk*-Population erhielten von 201 Patientinnen 31 (15,4%) eine adjuvante Radiotherapie. Von diesen 31 Patientinnen erlitten 6 ein Rezidiv oder verstarben während des Beobachtungszeitraumes (19,4%). Unter den übrigen 170 Patientinnen in der *low risk*-Population gab es 24 Ereignisse (14,1%).

Tabelle 47: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Radiotherapie	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	13,751	,811	12,160	15,341				
nein	14,709	,432	13,862	15,556				
Gesamt	14,518	,414	13,706	15,329				

In Tab. 47 ist ersichtlich, dass das Gesamtüberleben der bestrahlten Patientinnen circa ein Jahr kürzer ist als der Patientinnen ohne adjuvante Therapie (14,7 Jahre versus 13,8 Jahre). Dies ist auch in Abbildung 27 in der Kaplan-Meier-Kurve zu sehen:

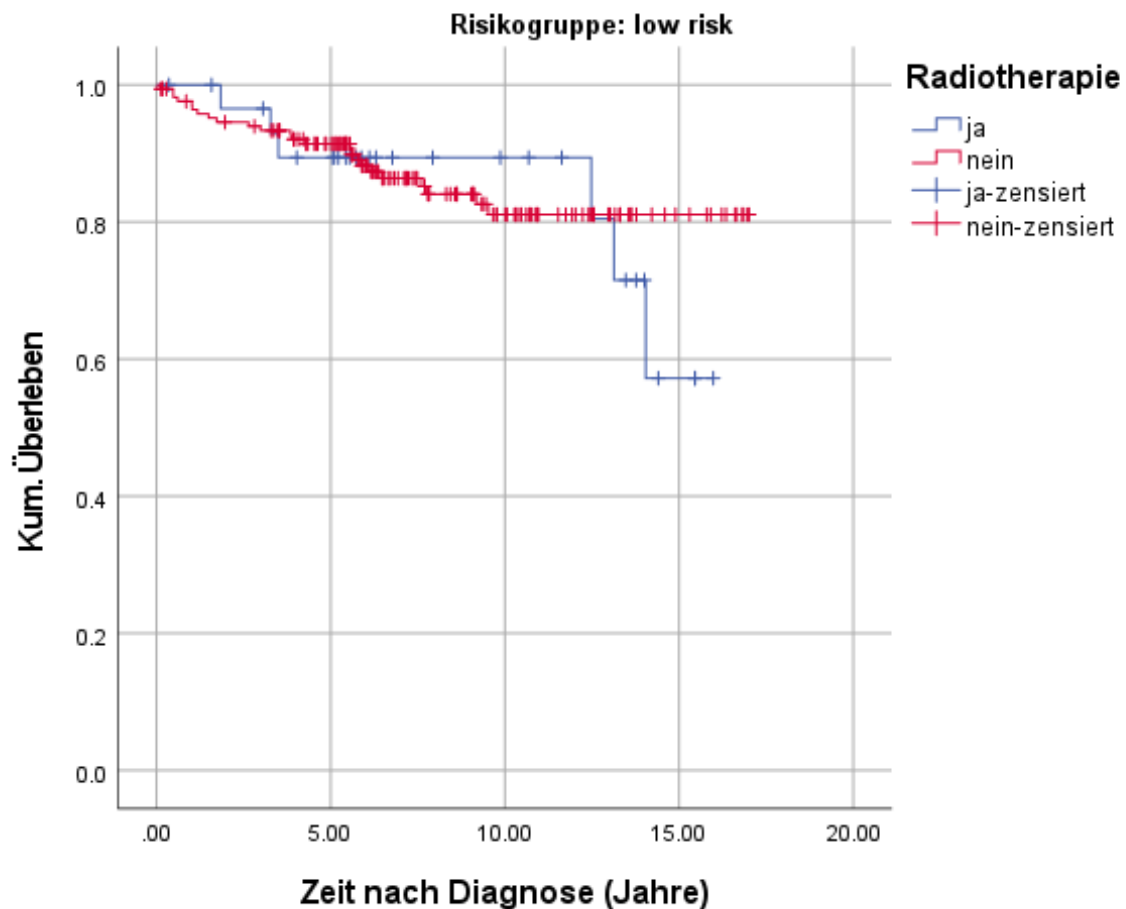


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe

Der Log-Rank-Test zeigt, dass dieser Überlebensunterschied nicht signifikant war (p-Wert = 0,611; siehe Tab. 48). In der Cox-Regression zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Hazard Ratios (siehe Tab. 49).

Tabelle 48: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe

		Paarweise Vergleiche ^a			
		ja		nein	
Radiotherapie		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			.258	.611
	nein	.258	.611		

a. Risikogruppe = low risk

Tabelle 49: Multivariable Coxregression zum OS in Abhängigkeit von Radiatio in der low risk-Gruppe

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,612	1,262	,513	3,103

3.6.2.3 Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Population

In der *intermediate risk*-Population erhielten von 124 Patientinnen 65 eine adjuvante Radiotherapie. Unter diesen 65 Patientinnen gab es 13 Ereignisse (20,0%). Unter den übrigen 59 Patientinnen ohne adjuvante Therapie gab es ebenfalls 13 Ereignisse (22,0%). In Tab. 50 sieht man einen scheinbaren Überlebensvorteil für die bestrahlten Patientinnen: Die mittlere Überlebenszeit ist mit 13,4 Jahren circa 1,1 Jahre länger; die mediane Überlebenszeit ist mit 15,4 Jahren ca. 1 Jahr länger:

Tabelle 50: Überlebenszeiten abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall
Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze			
Radiotherapie								
ja	13,399	,709	12,008	14,789	15,444	1,613	12,248	18,641
nein	12,251	,726	10,828	13,673	14,412			
Gesamt	13,003	,557	11,912	14,095	15,444	,916	13,649	17,239

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 51: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche					
		ja		nein	
	Radiotherapie	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			,812	,367
	nein	,812	,367		

In Tab. 51 ist allerdings ersichtlich, dass dieser Überlebensunterschied nicht signifikant ist (p-Wert = 0,367). In der Cox-Regression (Tab. 52) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

Tabelle 52: Multivariable Cox-Regression zum OS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,370	,697	,316	1,535

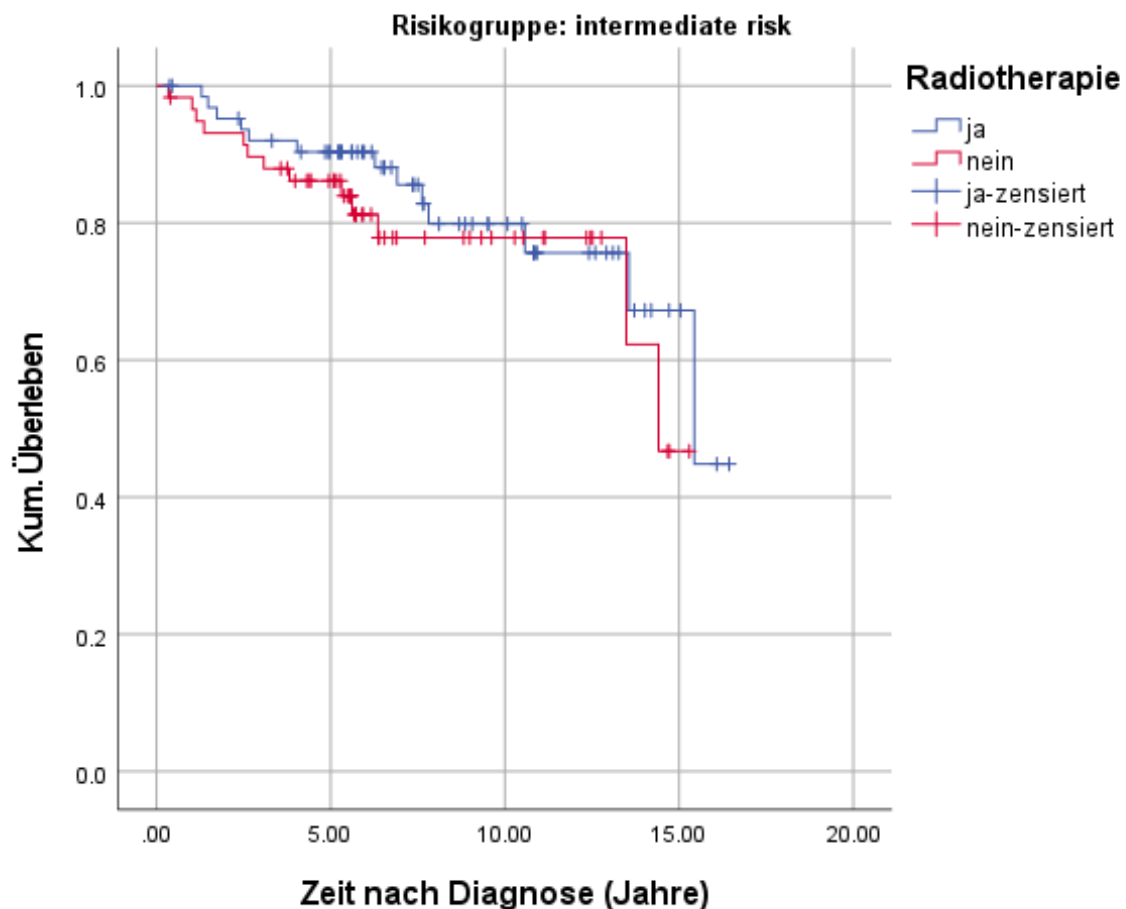


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

3.6.2.4 Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Population

In der *high risk*-Gruppe erhielten von 117 Patientinnen 97 eine adjuvante Radiotherapie. Unter diesen 97 Patientinnen gab es 29 Ereignisse (29,9%). Unter den restlichen 20 ohne Radiotherapie gab es sechs Ereignisse (30,0%). In Tab. 53 wird das Gesamtüberleben von bestrahlten und nicht bestrahlten Patientinnen in der *high risk*-Gruppe miteinander verglichen. Das mittlere Gesamtüberleben der bestrahlten Patientinnen ist mit 12,3 Jahren durchschnittlich 0,5 Jahre länger. Im Log Rank-Test in Tab. 54 ist ersichtlich, dass der Überlebensunterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0,737$).

Tabelle 53: Überlebenszeiten abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
Radiotherapie	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	12,278	,687	10,933	13,624				
nein	11,920	1,590	8,804	15,036				
Gesamt	12,199	,638	10,948	13,450				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 54: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche					
		ja		nein	
	Radiotherapie	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			,113	,737
	nein	,113	,737		

Tabelle 55: Multivariable Cox-Regression zum OS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,737	,860	,357	2,074

Auch nach Adjustierung für die verschiedenen Kovariaten (siehe oben) zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben (siehe Tab. 55, Cox-Regression).

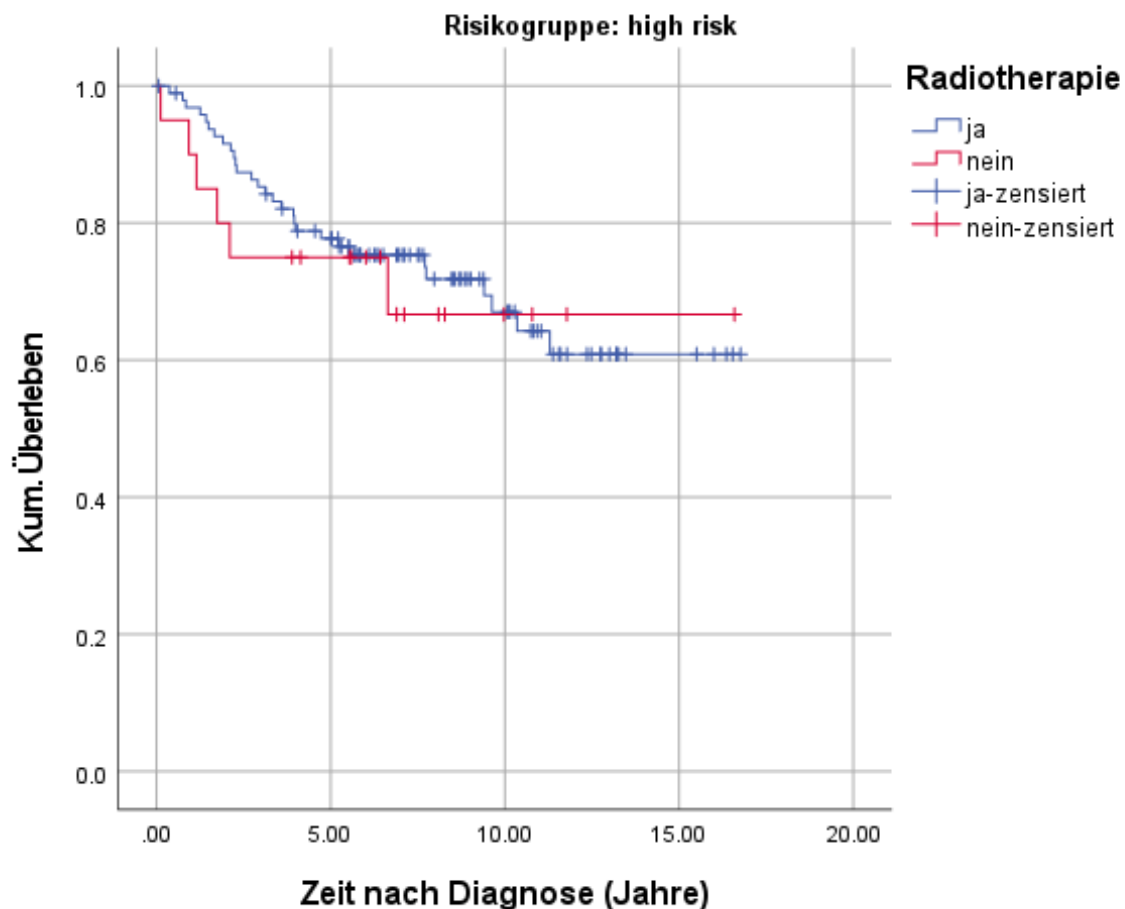


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben abhängig von Radiotherapie in der high risk-Gruppe

3.6.3 Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von adjuvanter Radiotherapie

3.6.3.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiotherapie im Gesamtkollektiv

Von den 193 bestrahlten Patientinnen erlitten 60 ein Rezidiv (31,1%). Unter den restlichen 249 erlitten 64 Patientinnen ein Rezidiv (25,7%). Die Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie lebten während des Beobachtungszeitraumes mit 12,8 Jahren 0,9 Jahre länger ohne Rezidiv als die bestrahlten Patientinnen (siehe Tab. 56). Der Log Rank-Test in Tab. 57 zeigt, dass der Unterschied im mittleren RFS nicht signifikant war ($p=0,366$). Auch in der Cox-Regression (siehe Tab. 58) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Hazard Ratios.

Tabelle 56: Rezidivfreie Überlebenszeiten in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
Radiotherapie	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	11,911	,505	10,921	12,901	15,444			
nein	12,823	,451	11,939	13,707				
Gesamt	12,442	,344	11,768	13,115				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 57: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio

Paarweise Vergleiche					
		ja		nein	
	Radiotherapie	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja			,818	,366
	nein		,818	,366	

Tabelle 58: Multivariable Cox-Regression zum RFS in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,366	1,176	,827	1,673

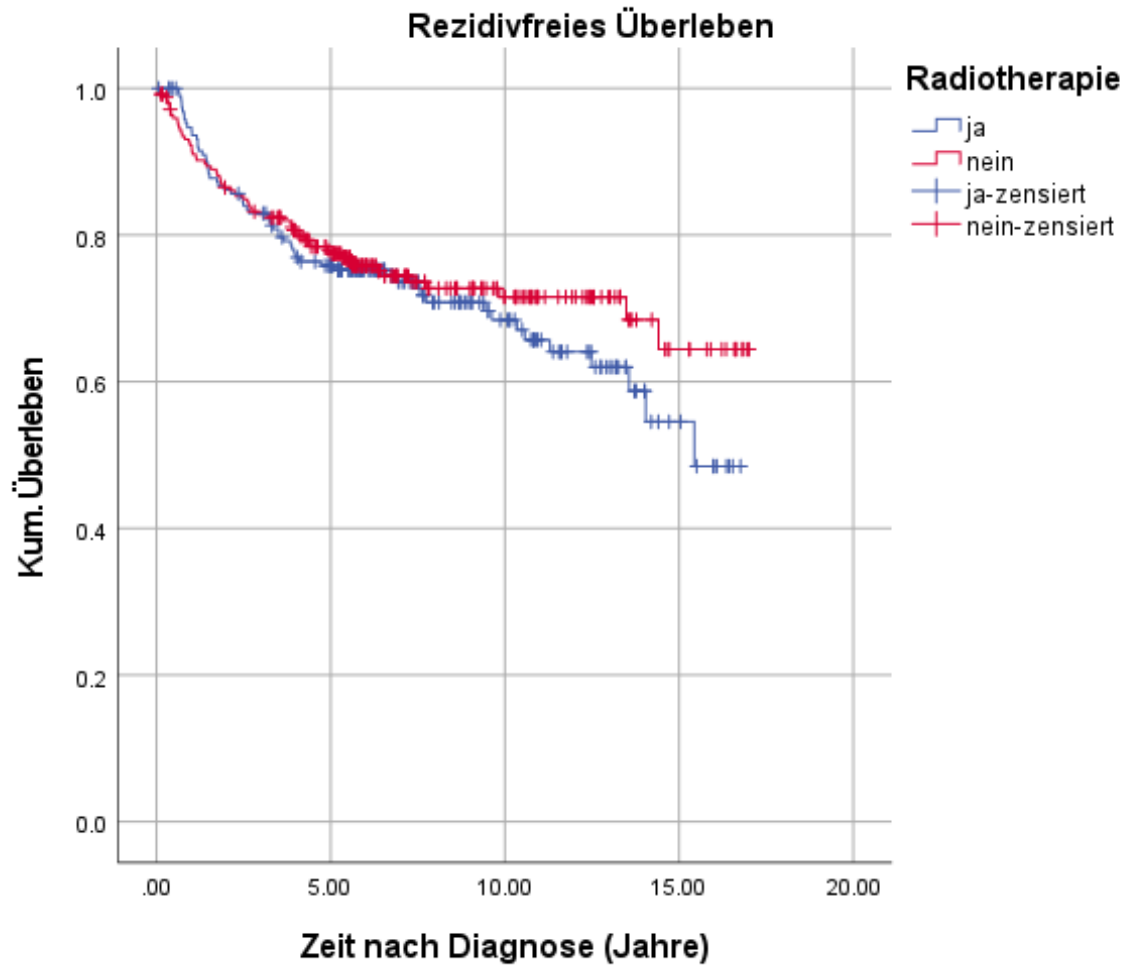


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio

3.6.3.2 RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe

Wie weiter oben besprochen, erlitten von den 31 bestrahlten Pat. in der *low risk*-Gruppe 13 Patientinnen ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum (41,9%). Von den 170 Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie in der *low risk*-Gruppe erlitten 38 im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (22,4%).

Die nicht-bestrahlten Patientinnen in der *low risk*-Gruppe lebten mit 13,5 Jahren 3,4 Jahre länger ohne Rezidiv als die bestrahlten Patientinnen (siehe Tab. 59)

Tabelle 59: RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
Radiotherapie	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	10,072	1,218	7,684	12,459	14,045	4,598	5,033	23,057
nein	13,462	,505	12,472	14,453				
Gesamt	12,924	,492	11,960	13,889				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 60: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche					
		ja		nein	
Radiotherapie	Log Rank (Mantel-Cox)	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
ja				5,003	,025
nein		5,003	,025		

Tabelle 61: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der low risk-Gruppe abhängig von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,028	2,024	1,077	3,802

Der Log Rank-Test in Tab. 60 zeigt, dass dieser Unterschied im rezidivfreien Überleben mit $p=0,025$ statistisch signifikant ist. Auch in der multivariablen Cox-Regression (siehe Tab. 61) zeigt sich dieser Überlebensvorteil für die Patientinnen mit alleiniger Hysterektomie: Die Hazard Ratio war für die bestrahlten Patientinnen bei 2,024 (95%-KI 1,077-3,802; $p=0,028$).

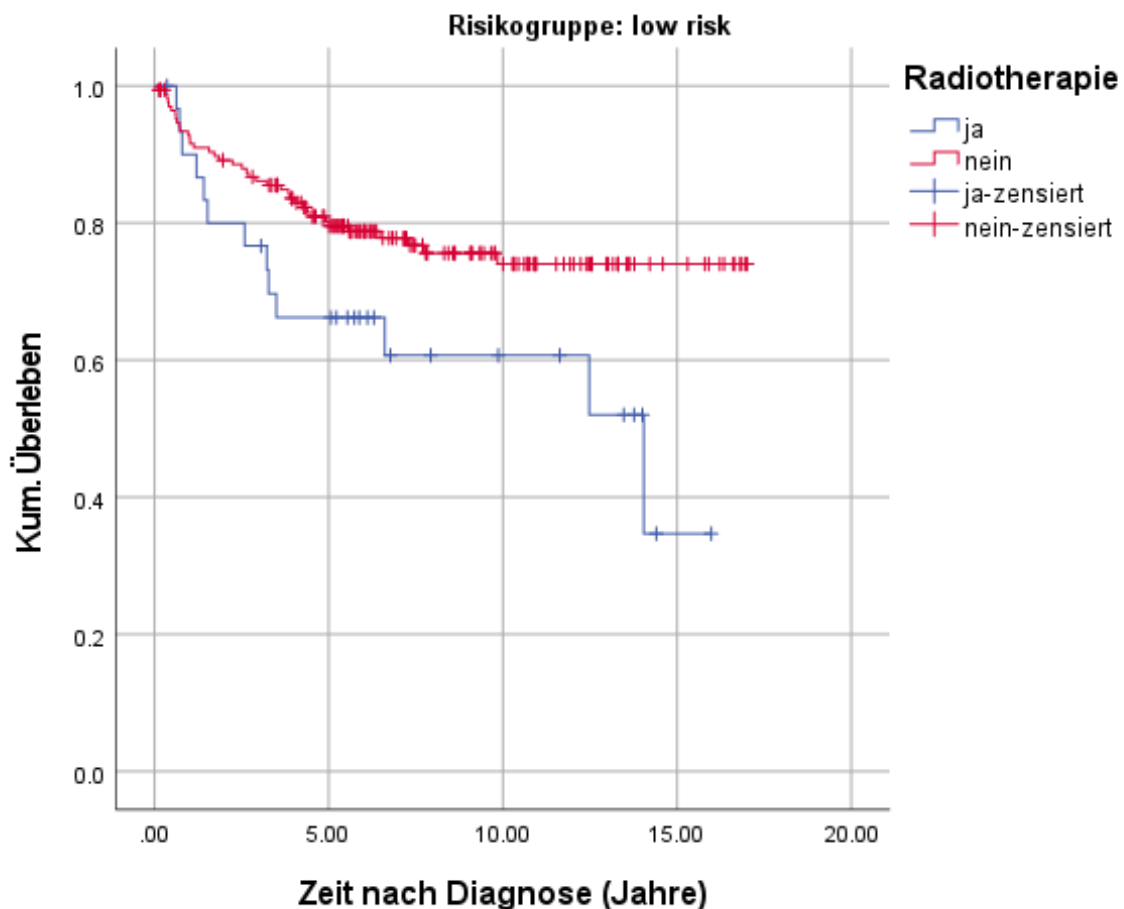


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe

3.6.3.3 RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

Von den 124 Patientinnen in der *intermediate risk*-Gruppe wurden 65 bestrahlt; davon erlitten 14 ein Rezidiv (21,5%). Unter den 59 nicht-bestrahlten Patientinnen erlitten 18 ein Rezidiv (30,5%).

In der *intermediate risk*-Gruppe lebten die bestrahlten Patientinnen mit 13,2 Jahren 2,2 Jahre länger ohne Rezidiv (mittleres RFS, siehe Tab. 62). Der Log Rank-Test in Tab. 63 zeigt, dass der Überlebensvorteil im RFS mit einem p-Wert von 0,074 nahezu statistisch signifikant ist. Auch in der Cox-Regression (siehe Tab. 64) zeigte sich mit $p=0,079$ eine nahezu signifikant verringerte Hazard Ratio für bestrahlte Patientinnen (HR 0,525; 95%-KI 0,256-1,078).

Tabelle 62: RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Mittelwert ^a					Median			
Radiotherapie	Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.-Fehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	13,195	,728	11,767	14,623	15,444	1,631	12,248	18,640
nein	11,012	,828	9,389	12,636	14,412	1,047	12,359	16,465
Gesamt	12,285	,596	11,118	13,452	15,444	1,213	13,067	17,821

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 63: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche						
			ja		nein	
	Radiotherapie		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja				3,184	,074
	nein		3,184	,074		

Tabelle 64: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,079	,525	,256	1,078

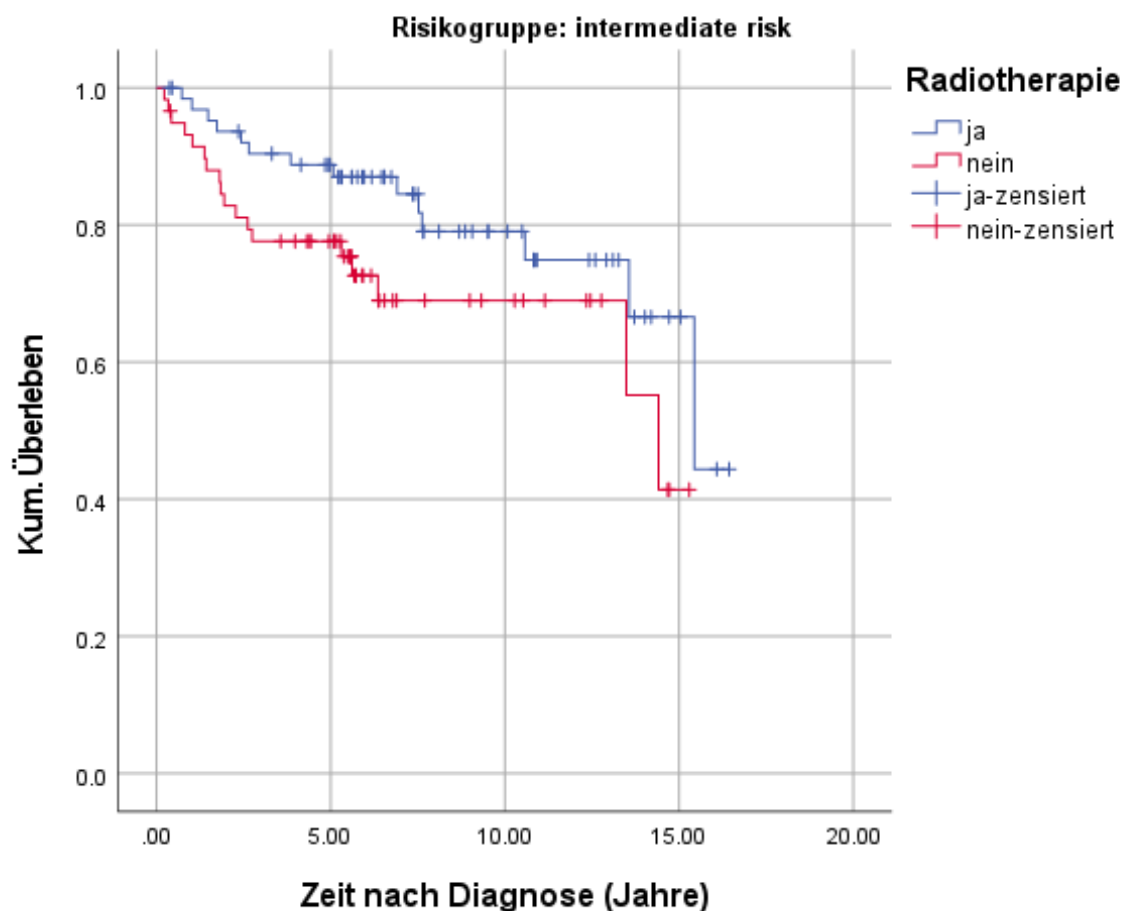


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiotherapie in der intermediate risk-Gruppe

3.6.3.4 RFS abhängig von Radiotherapie in der high risk-Gruppe

Von den 117 Patientinnen mit hohem Risikoprofil wurden 97 bestrahlt; davon erlitten 33 Patientinnen ein Rezidiv (34,0%). Unter den 20 Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden, erlitten acht ein Rezidiv (40,0%).

Die RFS der bestrahlten Patientinnen in der *high risk*-Gruppe war mit 11,5 Jahren 0,9 Jahre länger als der RFS der nicht-bestrahlten Patientinnen (siehe Tab. 65). Dieser Unterschied war allerdings mit $p=0,418$ nicht signifikant (siehe Tab. 66). Auch in der Cox-Regression zeigte sich nach Adjustierung für die definierten Kovariaten keine Signifikanz im Überlebensunterschied ($p=0,420$, siehe Tab. 67).

Tabelle 65: RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
		Mittelwert ^a			Median			
		Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Std.- Fehler	95%-Konfidenzintervall	
Radiotherapie	Schätzer		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
ja	11,543	,728	10,115	12,970				
nein	10,598	1,645	7,374	13,823				
Gesamt	11,340	,677	10,013	12,666				

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Tabelle 66: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe

Paarweise Vergleiche						
		ja			nein	
		Radiotherapie	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	ja				,655	,418
	nein		,655	,418		

Tabelle 67: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der high risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio

Therapie	p	Hazard Ratio	95% KI unten	95% KI oben
Radiotherapie	,420	,727	,335	1,578

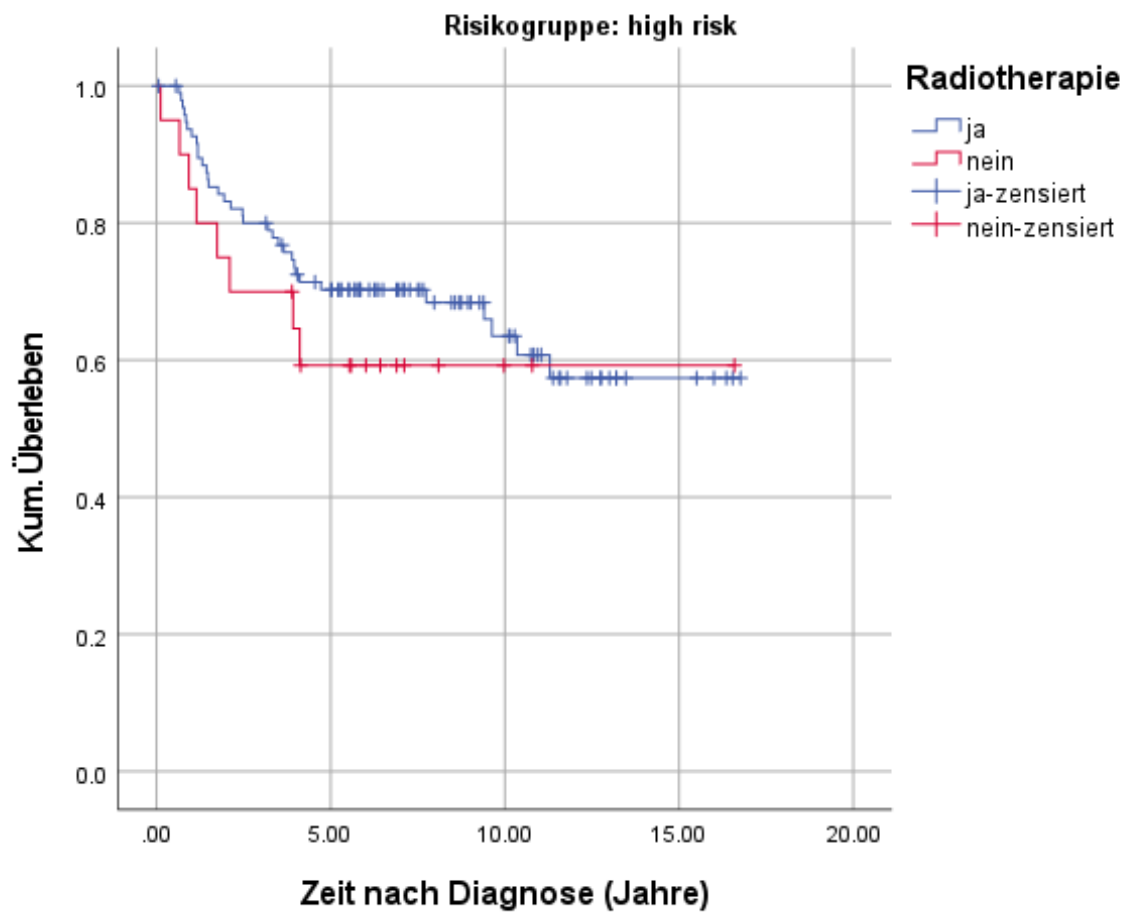


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie

Ist das Studienkollektiv repräsentativ für die durchschnittliche Frau, die an einem Zervixkarzinom erkrankt? Das mittlere Alter der Kohorte mit allen Therapiemodalitäten (also 462 Pat.) betrug bei Diagnosestellung 50,9 Jahre (SD 13,8) und das mediane Alter 48,4 Jahre. Der Teil der Pat., mit deren Daten eine statistische Überlebensanalyse durchgeführt wurde (442 Pat.), ist im Schnitt etwas jünger: Das mittlere Alter betrug hier 50,1 Jahre (SD 13,1) und der Median war 48,0 Jahre. In der s3-Leitlinie wird das mittlere Alter bei Erstdiagnose mit 53 Jahren beschrieben. Die Altersverteilung der Neuerkrankungen weist einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren auf [23].

Wie unter 1.2 ausgeführt, werden für die histologische Verteilung 80% aller Zervixkarzinome als Plattenepithelkarzinome, ca. 15% als Adenokarzinome und 5% als adenosquamöse Karzinome angegeben; wobei sich dieses Verhältnis in den letzten Jahren zugunsten der Adenokarzinome verschiebt. Im Kollektiv hatten 339 Pat. (73,4%) ein Plattenepithelkarzinom und 98 Pat. (21,2%) ein Adenokarzinom. Die restlichen 25 Patientinnen (5,4%) wiesen eine Mischform, also ein adenosquamöses Karzinom auf. Dementsprechend ließ sich dieser histologische Shift auch im Studienkollektiv beobachten.

Gemäß dem ermittelten Charlson-Comorbidity-Score hatten 391 Pat. (84,6%) neben dem Zervixkarzinom keine relevanten, die Prognose einschränkenden Erkrankungen (entspricht zwei Punkten); passend zum eher jüngeren Durchschnittsalter. 61 Pat. wiesen drei oder vier Punkte auf (13,2%), und die restlichen zehn Patientinnen (2,2%) wiesen fünf, sechs oder sieben Punkte auf. Dementsprechend war das untersuchte Kollektiv als relativ unbelastet von Vorerkrankung einzustufen.

Auch die asymmetrische Verteilung der FIGO-Stadien scheint dem Durchschnitt zu folgen: In der Kohorte der 462 Pat. wiesen 405 Pat. (87,7%) das Stadium IB und 57 Pat. (12,3%) das Stadium IIA auf. Bei den 442 Pat, bei denen die Überlebensanalyse durchgeführt wurde, verhielt es sich folgendermaßen: 398 Pat. (90,0%) hatten das Stadium IB und 44 Pat. (10,0%) IIA. Laut der aktuellen Leitlinie sind „62 % der Zervixkarzinome bei Erstdiagnose im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4“ [23].

4.2 Leitliniengerechte Therapie

Von den 462 Patientinnen wurden insgesamt 442 (95,7%) leitliniengerecht behandelt; entsprechend mit einer primären radikalen OP in kurativer Intention und dann je nach Risikoeinschätzung der jeweiligen Klinik mit einer anschließenden Radio(chemo)therapie. Die restlichen 20 Pat. erhielten größtenteils entweder eine primäre Radiatio (12 Pat.) oder eine primäre Radiochemotherapie (5 Pat.). Die Gründe hierfür sind in Tabelle 11-13 aufgeführt, lassen sich aber generell unter einer mangelnden OP-Fähigkeit durch hohes Alter oder Vorerkrankungen zusammenfassen. 2 Patientinnen erhielten eine OP mit adjuvanter Chemotherapie: Bei einer von den beiden gab es mit einer jahrelangen Subileus-Problematik eine Kontraindikation; bei der anderen ließ sich diese ungewöhnliche Entscheidung bedauerlicherweise nicht aus den vorliegenden schriftlichen Meldungen rekonstruieren. Eine Patientin verweigerte jegliche Therapie.

Unter einer leitliniengerechten Therapie wird in Deutschland im FIGO-Stadium IB-IIA eine radikale Hysterektomie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie verstanden; dies ist allerdings nicht überall der Fall: Der deutsche Weg kann im Vergleich zum angelsächsischen *Standard of Procedure* als „operationsfreudig“ bezeichnet werden; denn dort wird schon ab FIGO IB2 die primäre RCT implementiert [58]. Auf Grund der retrospektiven Natur dieser Dissertation konnte dieser Therapieoption in der statistischen Auswertung kein Raum gegeben werden: Nur 12 Pat. von 462 erhielten eine primäre Radiatio, also 2,6%. Außerdem waren diese Patientinnen auf Grund ihrer Vorerkrankungen für eine primäre Radiatio bestimmt worden, dementsprechend schlechter war auch ihr Outcome (siehe Tabelle 12). Obwohl der aktuelle Trend also zu einer früheren primären Radiatio auch bei OP-fähigen Patientinnen weist, ist dies im Kollektiv nicht abgebildet.

Die Hysterektomie soll im FIGO-Stadium IB-IIA radikal durchgeführt werden. Dies war im Studienkollektiv bei 371 Pat. (83,9%) der Fall. Warum die restlichen Hysterektomien nicht radikal waren, ging im Einzelnen nicht aus den schriftlichen Meldungen hervor; anzunehmen ist allerdings ein niedrigeres Tumorstadium, ein *low risk*-Karzinom oder ein verringerter Allgemeinzustand. Bei postmenopausalen Patientinnen wird außerdem eine Salpingoovariektomie empfohlen; diese wurde bei 218 Pat. (49,3%) durchgeführt. 26 Pat. erhielten eine reine Entfernung der Eileiter unter Belassung der Ovarien (Salpingektomie, entspricht 5,9%).

Auch wird eine Lymphadenektomie in der Leitlinie empfohlen. Da die Anzahl der entfernten Lymphknoten stark variierte, teilten wir sie in Zehnergruppen ein: Bei den meisten Pat.

wurden 20-29 Lymphknoten (124 Pat., 28,1%) oder 30-39 Lymphknoten (121 Pat., 27,4%) entfernt. Bei 62 Pat. wurden 10-19 Lymphknoten entfernt (14,0%). Bei 12 Patientinnen wurden (2,7%) weniger als zehn Lymphknoten entfernt; dies wird dann als unsystematische Lymphadenektomie bzw. Lymphonodektomie bezeichnet. Bei 17 Pat. (3,8%) wurden explizit keine Lymphknoten entnommen.

Außerdem setzten wir einen Cut-Off bei 25 Lymphknoten: Bei 272 Pat. (61,5%) wurden 25 und mehr Lymphknoten entfernt; bei 139 Pat. waren es 24 Lymphknoten oder weniger. In der aktualisierten S3-Leitlinie aus dem Jahr 2021 sollen „[a]ls Anhaltspunkt [für eine radikale Lymphadenektomie] [...] mindestens 15-20 Lymphknoten pelvin und 8-10 Lymphknoten paraaortal gelten“ [23]. Wenn man die 15-20 entfernten pelvinen Lymphknoten als Marker für eine qualitativ hochwertige Hysterektomie verwendet, dann wurden im Kollektiv 337 Pat. (76,2%) gemäß den Empfehlungen operiert. 120 Pat. erhielten eine pelvine und eine paraaortale Lymphadenektomie (27,1%).

4.3 Bewertung der definierten Risikofaktoren in anderen Studien

Trotz der hohen Prävalenz an Zervixkarzinomen ist die Datenlage zur optimalen Therapie bisher noch dünn. In einer vom Tumorzentrum Regensburg 2019 publizierten Arbeit zur adjuvanten Behandlung des Zervixkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium konnte für das FIGO-Stadium IIB eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch adjuvante RCT zusätzlich zur Hysterektomie nachgewiesen werden (und das unabhängig vom Lymphknoten-Status) [59]. Für das Frühstadium des Zervixkarzinoms (bis FIGO IIA) existieren bisher nur zwei randomisierte Studien: *Sedlis et al.* untersuchten 1999 (Langzeit-Follow-Up 2006) verglich bei FIGO IB-Patientinnen die Therapiearme postoperative Radiotherapie und NFT (“no further treatment”). Eingeschlossen wurden Patientinnen mit negativem Lymphknotenstatus, negativem Resektionsrand und zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren: tiefe Stromainvasion, Lymphgefäßinvasion und Tumordurchmesser größer als 4cm. Für das Gesamtüberleben im Kollektiv ergab sich auch im 2006 erfolgten Follow-Up keine signifikante Verlängerung, aber eine Reduktion der Rezidivrate und eine Verbesserung des PFS (progress-freies Überleben) konnte für die postoperativ durchgeführte pelvine Radiotherapie nachgewiesen werden [48, 49]. *Peters et al.* konnten hingegen für ihr Kollektiv von *high risk*-Patientinnen (positiver Lymphknotenstatus und/oder positiver Resektionsrand und/oder mikroskopisch nachgewiesene parametran Invasion; Einschluss im Stadium FIGO

IA2-IIA) eine Verbesserung des Gesamtüberlebens für RCT gegenüber RT nach erfolgter Hysterektomie feststellen [60].

Aus dieser Konstellation heraus lassen sich neue Fragen formulieren: Wie viele und welche der Risikofaktoren nach *Sedlis et al.* muss ein Patient haben, um von einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie zu profitieren? Ist die Chemotherapie beispielsweise nur bei den *major*-Risikofaktoren N1 und R1 einzusetzen? Auf Grund der bisher spärlichen Studienlage konnten auch international noch keine einheitlichen Empfehlungen ausgesprochen werden.

4.4 Outcome der Patientinnen nach Risikoprofil

Die Risikostratifizierung in der vorliegenden Dissertation entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinie zum Zervixkarzinom (welche ihrerseits von *Sedlis et al.* übernommen wurden).

Von *low risk*- bis *high risk*-Status verschlechterte sich in der vorliegenden Arbeit das Gesamtüberleben der Patienten stetig, wobei dieser Effekt für das Rezidiv-freie Überleben weniger stark nachgewiesen werden konnte. Der deutliche Einfluss der vordefinierten *major*-Risikofaktoren Residualtumor (R1) und positiver Lymphknotenstatus (N1) konnten auch in dieser Studie nachgewiesen werden: Das Vorliegen von R1, N1 oder einer großen Tumorgroße beeinflusste signifikant das Gesamtüberleben; und, abgesehen vom positiven Lymphknotenstatus, auch das rezidivfreie Überleben. Für die Intermediär-Faktoren Gefäßinvasion und Lymphgefäßinvasion konnte hingegen in der Kohorte kein Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben nachgewiesen werden.

Für Patienten ohne Risikofaktoren konnte diese retrospektive Analyse keinen Benefit einer adjuvanten Therapie nachweisen; sie spiegelt somit die internationalen Richtlinien wider [61, 62]. Die einzige andere Studie, die sich explizit mit der Fragestellung nach dem Benefit einer adjuvanten Therapie beim *low risk*-Zervixkarzinom befasst (*Sun, Li et al.*), kam zu einem ähnlichen Ergebnis [63].

Für die *low risk*-Patienten konnte in der vorliegenden Dissertation sogar ein signifikant verringertes RFS (rezidivfreies Überleben) bei adjuvanter Therapie (und zwar jeweils für RCT und RT) nachgewiesen werden. Der Grund dafür ist noch nicht klar. Eine mögliche Erklärung ist das Vorhandensein anderer, unbekannter Risikofaktoren: Diese könnten die behandelnden Ärzte dazu verleitet haben, eine adjuvante Therapie zu empfehlen, und so einen negativen Selektions-Bias zu erzeugen. Nachdem eine Bestrahlung, gegebenenfalls kombiniert mit einer Chemotherapie, eine erhebliche Morbidität mit sich bringt, hätten die Patienten in der *low risk*-Subgruppe von einer alleinigen Hysterektomie profitiert [64].

Die *intermediate risk*-Patienten konnten teilweise von einer adjuvanten Therapie profitieren; und zwar verbesserte sich das RFS mit einer adjuvanten Radiochemotherapie, aber nicht das OS. Obwohl nicht statistisch signifikant, zeigte sich auch eine Tendenz in der *high risk*-Gruppe: Die Hazard Ratios der *high risk*-Gruppe deuten eine Verbesserung des OS und RFS für den Vergleich zwischen RCT und alleiniger OP an.

Somit konnten in dieser Patientenkohorte die Ergebnisse der Studie von *Peters et al.* nicht reproduziert werden. Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Erstens fehlt die statistische Power, um kleine Unterschiede der Überlebensspannen zu detektieren – vor allem, nachdem die Patienten der Natur der retrospektiven Studie wegen ungleich auf die verschiedenen Therapiearme verteilt sind. Zweitens wird sich die verabreichte Chemotherapie teilweise in Dosis und Wirkstoff vom Studienprotokoll unterscheiden; dies erleichtert den Vergleich nicht.

Eine jüngere Erkenntnis ist, dass die Lymphknotenbeteiligung der wichtigste Prognosefaktor für einen möglichen Benefit einer adjuvanten Therapie sein kann. Demhingegen sollen Patienten mit einem alleinigen positiven Resektionsrand oder einer parametranen Invasion (in dieser Studie auf Grund des Frühstadiums nicht abgebildet) laut *Trifiletti et al.* nicht von einer RCT profitieren [65].

Wie zuvor erwähnt, schloss das frühe Tumorstadium FIGO IB-IIA unserer Kohorte eine Untersuchung des Risikofaktors “parametrane Invasion” aus (definiert FIGO-Stadium IIB oder größer). In der vom Tumorzentrum durchgeführten Studie zu Zervixkarzinomen im Spätstadium (oben bereits erwähnt) konnte für das Stadium IIB eine Verbesserung des OS für eine kombinierte Radiochemotherapie zusätzlich zur Hysterektomie nachgewiesen werden; dieser Effekt stellte sich ohne Chemotherapie nicht ein [59].

Führt man die Erkenntnisse dieser und der vorliegenden Studie zusammen, lässt dies darauf schließen, dass eine etwaige parametrane Invasion den relevantesten Prognosefaktor für die Effektivität einer RCT darstellt.

Es wäre interessant gewesen, in einer Überlebensanalyse FIGO IB und IIA direkt miteinander zu vergleichen, um festzustellen, ob eine aggressivere Therapie für das höhere Stadium einen Überlebensvorteil mit sich bringt. Leider waren die Stadien asymmetrisch verteilt und für IIA fehlte die statistische Power: 90% der Pat., nämlich 398, hatten in der Kohorte das Stadium IB und 44 Pat. (10%) das Stadium IIA. Dementsprechend konnten auch keine vergleichenden Analysen zwischen den Substadien IB1/2 und IIA1/2 durchgeführt werden.

4.5 Vergleich der kombinierten Radiochemotherapie mit alleiniger Radiotherapie

Bezüglich der Frage, ob Patientinnen von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie profitieren, wurde Mitte der 90er wurden eine Reihe von Studien durchgeführt. Das *Systematic Review* der *Cochrane Collaboration* von 18 dieser Studien zeigte folgendes (2010): Beim 5-Jahres-Überleben ergab sich für Radiochemotherapie verglichen mit Radiotherapie eine 6%ige Verbesserung (HR 0,81, $p < 0,001$). Es schien auch einen zusätzlichen Benefit zu bringen, nach der Radiochemotherapie nochmals eine Chemo zu applizieren, obwohl dieses Verfahren derzeit nicht weiterverfolgt wird. Keinen Unterschied machte die Dosis der Chemo-Substanz und ob sie platin-basiert war oder nicht [66].

Ähnliches fanden auch *Monk et al.* im Auftrag der *Gynecologic Oncology Group* 2005 heraus: Bei 243 Patientinnen mit FIGO IA2-IIA verglichen sie die zwei Therapiearme Radiotherapie mit Radiochemotherapie (beide nach radikaler Hysterektomie). Der Benefit beim 5-Jahres-Überleben betrug auch hier 5% Differenz (77% 5-Jahres-Überleben bei RT, 82% bei RCT). Allerdings verstärkte sich der Effekt für Tumoren $>2\text{cm}$ (von 5% auf 19%, nämlich 58% bei RT, 77% bei RCT) und bei zwei oder mehr positiven Lymphknoten (von 5% auf 20%, nämlich 55% bei RT, 75% bei RCT) [67].

Bei *Peters et al.*, einer vielzitierten Arbeit aus dem Jahr 2000, verglich man für 243 Patientinnen im Stadium IA2-IIA die zwei Therapiearme adjuvante Radiatio und adjuvante Radiochemotherapie und fand für die alleinige Radiatio eine Hazard Ratio von 2,01 ($p=0,003$) für das rezidivfreie Überleben und von 1,96 ($p=0,007$) für das Gesamtüberleben [60].

Bei *Schorge et al.* sah das 1997 anders aus: Bei ihrer Arbeit zu Radiotherapie bei Stadium IB-IIA fanden sie, dass L1 und G3 unabhängige prognostische Prädiktoren für ein Rezidiv waren. Die Kernaussage ihrer Arbeit war aber, dass Lymphknoten-negative Zervixkarzinome im Stadium IB-IIA besser nur operativ therapiert werden sollten; da sich bei adjuvanter Therapie nur ein fraglicher zusätzlicher Effekt einstellt (z.B. grenzwertig signifikantes $p=0,04$ bei LVSI für einen Benefit nach einer RT gegenüber der Kontrollgruppe) [68].

Ein anderes *Systematic Review* der *Cochrane Collaboration* 2009 zum Thema „Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer“ fand: Die adjuvante Therapie hat zwar einen positiven Effekt auf das Fortschreiten der Krankheit (*disease progression*), aber nicht auf das Gesamtüberleben der Patientinnen [69, 70].

Die S3-Leitlinie stützt sich in ihrer Empfehlung, ab FIGO IB2 eine adjuvante Therapie als Radiochemotherapie durchzuführen, auf eine Metaanalyse der *Cochrane Collaboration*

(letztes Update 2016) [71]: Es wurden vier Studien mit insgesamt 401 Patientinnen untersucht. Hier zeigte sich in der RCT-Gruppe die Verlängerung des *progression-free survival* und die Senkung der Sterberate. Es konnten allerdings auf Grund der mangelnden Patientenzahl keine Analysen stratifiziert nach Tumorstadium oder Tumorgröße durchgeführt werden. Auch geben die Autoren eine eher mittelmäßige methodische Qualität der Einzelstudien an.

In der Literatur existiert demnach nach wie vor kein Konsens bezüglich adjuvanter Therapie. In unserem Kollektiv konnte kein Vorteil für eine kombinierte Radiochemotherapie gezeigt werden.

4.6 Limitationen

Die Kritik an der Studie liegt in der Natur der Datenerhebung: Die Patientinnen stellen eine retrospektive Kohorte mit Erkrankungsbeginn zwischen 2002-2015 dar. Die Daten wurden aus allen Krankenhäusern im niederbayerischen und oberpfälzischen Einzugsgebiet erhoben; dementsprechend wurden die Pat. von zahllosen unterschiedlichen Ärzten in Krankenhäusern mit teilweise unterschiedlichen hausinternen *Standards of Procedure* betreut. Außerdem können sich im Verlauf von 13 Jahren auch die Richtlinien ändern: Die 2010 erschienene 7. Auflage der TNM-Klassifikation führte eine Neuerung ein: IIA-Tumoren sollten analog zu IB nun auch in die Substadien IIA1 und IIA2 unterteilt werden (anhand der Tumorgröße). Dementsprechend wurde das Stadium rückwirkend angepasst [30, 56]. Nachdem die Substadien IB1/IB2 und IIA1/IIA2 in der statistischen Analyse nicht vorkommen, spielt diese Änderung für die Arbeit auch keine Rolle; aber dieses Beispiel soll veranschaulichen, dass sich innerhalb von 13 Jahren Paradigmen ändern können.

Zu kritisieren ist noch die ungleiche Verteilung auf die Therapiearme: Von 442 Pat. wurde bei 249 Pat. (56,3%) nach der Hysterektomie nur eine Nachsorge durchgeführt. 119 Pat. (26,9%) erhielten post-operativ eine Radiochemotherapie und 74 Pat (16,7%) eine Radiatio. Für eine bessere Vergleichbarkeit wäre eine größere Fallzahl innerhalb der adjuvanten Therapiearme wünschenswert gewesen. Ebenso wenig konnten das therapeutische Outcome in den Stadien IB und IIA nicht sinnvoll miteinander verglichen werden (siehe oben), nachdem die Gruppenstärke sehr unterschiedlich war (398 Pat. in IB, 44 Pat. in IIA). Nachdem das Krebsdatenregister im TUZ Regensburg ständig aktualisiert wird, bleibt zu hoffen, dass spätere Publikationen zu diesem Thema bereits eine deutlich größere Studienpopulation aufweisen können.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend lässt sich sagen: Anhand unserer Ergebnisse sollte Frauen mit *low risk*-Zervixkarzinom im Frühstadium von einer adjuvanten Therapie abgeraten werden. In *intermediate*- und *high risk*-Fällen scheint für die adjuvante Therapie ein (statistisch nicht signifikanter) Vorteil zu existieren. Die Relevanz und Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren zu untersuchen, stellt ein wichtiges Ziel für weitere Forschung dar und sollte weiterverfolgt werden.

5 Zusammenfassung

Das Ziel der Dissertation war es, festzustellen, ob zusätzlich zur radikalen Hysterektomie die adjuvante Radio(chemo)therapie im Frühstadium des Zervixkarzinoms (FIGO IB-IIA) einen Überlebensvorteil birgt. Dafür gingen wir folgendermaßen vor:

Seit 2002 sind die Krankenhäuser im Raum Niederbayern und Oberpfalz verpflichtet, sämtliche Daten zu Malignom-Patienten an das Tumorzentrum weiterzuleiten. Aus diesen archivierten schriftlichen Meldungen wurde ein Datensatz gebildet, aus dem sich die vorliegende retrospektive Kohortenstudie speist. Von insgesamt 1.613 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Erhebungszeitraum 2002-2015 entsprachen 522 Patientinnen dem eingeschlossenen Tumorstadium FIGO IB-IIA. Davon wiederum konnten 462 Patientinnen ins Studienkollektiv eingeschlossen werden (z.B. Ausschluss von seltenen histologischen Subtypen, oder bei ungenügender medizinischer Dokumentation).

Anschließend wurden Subgruppen zur statistischen Auswertung gebildet: Wir stratifizierten die Patientinnen in Orientierung an der S3-Leitlinie nach *high risk*-Faktoren (postoperative R1-Situation und befallene Lymphknoten) und *intermediate risk*-Faktoren (Veneninvasion, Lymphgefäßinvasion, Tumorgröße >4 cm, Grading G3) in Gruppen mit unterschiedlich hoher Risikokonstellation: Niedrig-Risiko-Gruppe ohne vorliegende Risikofaktoren, Mittleres-Risiko-Gruppe mit einem oder zwei *intermediate risk*-Faktor und Hochrisiko-Gruppe mit entweder mindestens einem *high risk*-Faktor und/oder mindestens drei *intermediate risk*-Faktoren. Innerhalb dieser Risikogruppen wurden Regressionsanalysen zum Gesamtüberleben und dem krankheitsbezogenen Überleben durchgeführt.

In keiner der drei Subgruppen ließ sich ein klarer Vorteil für die adjuvante Therapie nach Operation feststellen: In der *low risk*-Gruppe zeigte sich sogar ein signifikant verringertes rezidivfreies Überleben im adjuvanten Therapie-Arm. Für die *intermediate risk*-Gruppe zeigte sich beim RFS eine Verbesserung für die Patientinnen, die nach der Hysterektomie eine Radiochemotherapie erhielten. In der *high risk*-Gruppe zeigte sich dieser Effekt nur tendenziell durch verringerte Hazard Ratios im OS und RFS für eine adjuvante RCT (statistisch nicht signifikant).

Anhand unserer Ergebnisse sollten Frauen mit *low risk*-Zervixkarzinom im Frühstadium keine adjuvante Therapie erhalten. In *intermediate*- und *high risk*-Fällen scheint für die adjuvante Therapie ein (statistisch nicht signifikanter) Vorteil zu existieren.

6 Summary

The goal was to determine whether there is a benefit for adjuvant radio(chemo)therapy in early cervical cancer (FIGO IB-IIA).

We were able to form a cohort out of the cancer registry of the Tumorzentrum Regensburg collecting data from the regions Lower Bavaria and Upper Palatinate since 2002. Out of all the registered 1,613 cervical carcinoma patients from 2002-2015, 522 patients belonged to FIGO stadium IB-IIA. Of those, 462 met our inclusion criteria (i.e. excluding rare histologic types or insufficient documentation).

We proceeded by forming subgroups for statistical analysis, stratifying the patients in accordance with the German s3 guideline into a *low*, *intermediate* and *high risk*-group. Patients in the *low risk*-group didn't show any risk factors, patients in the *intermediate risk*-group had one or two *intermediate risk*-factors and patients in the *high risk*-group showed at least one *high risk*-factor or three or more *intermediate risk*-factors. *Intermediate risk*-factors were tumor size >4cm, grading G3, lymphatic and/or vascular invasion. *High risk*-factors were positive lymph nodes or positive surgical margins after hysterectomy. Within these subgroups, we conducted multivariable regression analyses for overall survival and recurrence-free survival.

None of our subgroups showed a clear benefit for adjuvant therapy after hysterectomy: Among the *low risk*-group, there was even a significantly lower recurrence-free survival for those with adjuvant therapy.

For the *intermediate risk*-group, there was a benefit for recurrence-free survival for patients with an adjuvant radiochemotherapy.

Among the *high risk*-group, this effect was indicated through lower hazard ratios for adjuvant radiochemotherapy in OS and RFS; although not statistically significant.

In conclusion, patients with an early-stage *low risk*-cervical carcinoma should not receive an adjuvant therapy after hysterectomy. Among the *intermediate* and *high risk*-cases, there seems to be a benefit for adjuvant therapy; albeit not statistically significant in our cohort.

7 Appendix

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle in absoluten Zahlen, RKI, Deutsches Krebsregister 2021 [3]	9
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten, RKI, Deutsches Krebsregister 2021	10
Abbildung 3: HPV-Impfstoffe im Lauf der Zeit	12
Abbildung 4: Aus: Carcinoma of the Cervix Uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2006; 95 [1].....	18
Abbildung 5: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose, RKI, Deutsches Krebsregister 2021	19
Abbildung 7: Diagnosefindung und Stadieneinteilung lt. S3-Leitlinie, März 2021 [23]	25
Abbildung 8: Entwicklung der Hysterektomie seit 1901 [23].....	27
Abbildung 9: Therapieschema nach FIGO-Stadium beim Zervixkarzinom.....	29
Abbildung 10: Flowchart zum Ein- und Ausschluss in die Studie.....	43
Abbildung 11: Altersverteilung Histogramm.....	50
Abbildung 12: Fallzahlen nach Diagnosejahr	50
Abbildung 13: Verteilung der histologischen Typen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	52
Abbildung 14: Kreisdiagramm zur Verteilung des Gradings.....	53
Abbildung 15: Balkendiagramm zur Verteilung der OP-Modalitäten	56
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Überleben im Kollektiv	60
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in den unterschiedlichen Therapiearmen	63
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der low risk-Gruppe	65
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der intermediate risk-Gruppe	67
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe	70
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve des RFS.....	71
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in Abhängigkeit der Therapie	73
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der low risk-Gruppe.....	75
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der intermediate risk-Gruppe.....	77
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS in der high risk-Gruppe.....	79
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben bei bestrahlten und nicht-bestrahlten Patientinnen. 81	
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe	82
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe	84
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe.....	86
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio	88
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe.....	90
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe.....	92
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zum RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe.....	94

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grundschemata der FIGO-Stadien für gynäkologische Malignome, nach der aktuellen FIGO-Klassifikation [28].....	16
Tabelle 2: UICC-Klassifikation, nach der s3-Leitlinie [23].....	16
Tabelle 3: TNM-Status gemäß der Deutschen Krebsgesellschaft	17
Tabelle 4: PAP-Befunde nach der Münchner Nomenklatur (vereinfacht dargestellt) [35]	21
Tabelle 5: Empfehlung zum Becken-MRT aus der s3-Leitlinie.....	23
Tabelle 6: Empfehlung zum CT-Thorax aus der s3-Leitlinie (EK bedeutet Expertenkonsens).....	24
Tabelle 7: Operationstechniken der Hysterektomie nach Piver et al., 1974 publiziert [41].....	26
Tabelle 8: Therapieempfehlung der s3-Leitlinie, wörtlich übernommen [23]	30
Tabelle 9: Empfehlung zur Indikation der Radiochemotherapie, entnommen aus der s3-Leitlinie	35
Tabelle 10: Charlson-Comorbidity-Index, entnommen und vereinfacht aus [57].....	40
Tabelle 11: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie.....	44
Tabelle 12: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer Radiatio	45
Tabelle 13: Einzeldokumentation der Patientinnen mit primärer OP und anschließender Chemotherapie.....	46
Tabelle 14: Demographische Beschreibung der Studienpopulation.....	49
Tabelle 15: Übersicht der Therapiekombinationen	55

Tabelle 16: Patientencharakteristika der hysterektomierten Patientinnen (442 Pat.)	56
Tabelle 17: Anzahl der untersuchten Lymphknoten (gruppiert)	58
Tabelle 18: Patientencharakteristika in Abhängigkeit der Therapie	59
Tabelle 19: Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebenszeiten in den unterschiedlichen Therapiearmen	61
Tabelle 20: Multivariable Coxregression zum Gesamtüberleben in den Therapiearmen	61
Tabelle 21: Darstellung der Kovariaten der multivariablen Coxregression zum Gesamtüberleben in den Therapiearmen	62
Tabelle 22: Therapieentscheidungen in der low risk-Gruppe	64
Tabelle 23: Log-Rank-Test: Paarweise Vergleiche der Therapiearme in der low risk-Gruppe	64
Tabelle 24: Multivariable Cox-Regression zum Überleben in der low risk-Gruppe	64
Tabelle 25: Therapieentscheidungen in der intermediate risk-Gruppe	66
Tabelle 26: Log-Rank-Test der unterschiedlichen Therapiearme in der intermediate risk-Gruppe	66
Tabelle 27: Multivariable Cox-Regression zum Überleben in der intermediate risk-Gruppe	67
Tabelle 28: Therapieentscheidungen in der high risk-Gruppe	68
Tabelle 29: Gemittelte Überlebenszeiten in der high risk-Gruppe	68
Tabelle 30: Log-Rank-Test zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe	69
Tabelle 31: Multivariable Cox-Regression zum Gesamtüberleben in der high risk-Gruppe	69
Tabelle 32: Mittelwerte des RFS abhängig von der Therapie	72
Tabelle 33: Log Rank-Test zum RFS abhängig von der Therapie	72
Tabelle 34: Multivariable Coxregression zum RFS in Abhängigkeit der Therapie	72
Tabelle 35: Log Rank-Test zum RFS in der low risk-Gruppe	74
Tabelle 36: Multivariable Coxregression zum RFS in der low risk-Gruppe	74
Tabelle 37: Rezidivfreie Überlebenszeiten in der intermediate risk-Gruppe	76
Tabelle 38: Log Rank-Test zum RFS in der intermediate risk-Gruppe	76
Tabelle 39: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der intermediate risk-Gruppe	76
Tabelle 40: Rezidivfreie Überlebenszeiten in der high risk-Gruppe	78
Tabelle 41: Log Rank-Test zum RFS in der high risk-Gruppe	78
Tabelle 42: Multivariable Coxregression zum RFS in der high risk-Gruppe	78
Tabelle 43: Patienten mit und ohne adjuvante Radiatio	79
Tabelle 44: Gemittelte Überlebenszeiten für die Patientinnen mit und ohne Radiotherapie	80
Tabelle 45: Log-Rank-Test bei den bestrahlten und nicht-bestrahlten Patientinnen	80
Tabelle 46: Multivariable Coxregression zum OS in Abhängigkeit von Radiatio	80
Tabelle 47: Überlebenszeiten in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe	82
Tabelle 48: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio in der low risk-Gruppe	83
Tabelle 49: Multivariable Coxregression zum OS in Abhängigkeit von Radiatio in der low risk-Gruppe	83
Tabelle 50: Überlebenszeiten abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe	83
Tabelle 51: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der intermediate risk-Gruppe	84
Tabelle 52: Multivariable Cox-Regression zum OS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio	84
Tabelle 53: Überlebenszeiten abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Gruppe	85
Tabelle 54: Log Rank-Test zum Gesamtüberleben abhängig von adjuvanter Radiatio in der high risk-Gruppe	85
Tabelle 55: Multivariable Cox-Regression zum OS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio	85
Tabelle 56: Rezidivfreie Überlebenszeiten in Abhängigkeit von adjuvanter Radiatio	87
Tabelle 57: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio	87
Tabelle 58: Multivariable Cox-Regression zum RFS in Abhängigkeit von Radiatio	87
Tabelle 59: RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe	89
Tabelle 60: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der low risk-Gruppe	89
Tabelle 61: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der low risk-Gruppe abhängig von Radiatio	89
Tabelle 62: RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe	91
Tabelle 63: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der intermediate risk-Gruppe	91
Tabelle 64: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der intermediate risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio	91
Tabelle 65: RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe	93
Tabelle 66: Log Rank-Test zum RFS abhängig von Radiatio in der high risk-Gruppe	93
Tabelle 67: Multivariable Cox-Regression zum RFS in der high risk-Gruppe in Abhängigkeit von Radiatio	93

7.3 Abkürzungsverzeichnis

CIN.....	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT.....	Computertomographie
cTNM.....	klinischer TNM-Status
DFS.....	<i>disease-free survival</i> (engl.): krankheitsfreies Überleben
EK.....	Expertenkonsens
FIGO.....	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> (franz.): Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde
Gy.....	Gray (Einheit der Strahlendosis)
HR.....	<i>Hazard Ratio</i> (engl.): Gefährdungsquote in der Überlebensanalyse
ICD-10.....	Internationale Klassifikation der Krankheiten (von der WHO herausgegeben)
k.A.....	keine Angabe
LK.....	Lymphknoten
L0/L1/Lx.....	Lymphgefäßinvasion: negativ/positiv/nicht erhoben
MMMT.....	Maligner Müller-Mischtumor
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NFT.....	<i>no further treatment</i> (engl.): keine weitere Therapie/Beobachtung
NLN.....	<i>negative lymph nodes</i> (engl.): nicht-befallene Lymphknoten
N0/N1/Nx.....	Lymphknotenstatus: negativ/positiv/nicht erhoben
o.n.A.....	ohne nähere Angabe
OP.....	Operation
OS.....	<i>overall survival</i> (engl.): Gesamtüberleben
PAP-Abstrich.....	Papanicolaou-Abstrich aus der Transformationszone der Zervix
Pat.....	Patient, Patientin, Patienten, Patientinnen
PFS.....	<i>progression-free survival</i> (engl.): progressfreies Überleben
Pn0/Pn1/Pnx.....	Perineuralscheideninvasion: negativ/positiv/nicht erhoben
pTNM.....	pathologischer TNM-Status (histopathologisch aus dem Resektat erhoben)
p-Wert.....	Signifikanzwert in der statistischen Analyse
RFS.....	<i>recurrence-free survival</i> (engl.): rezidivfreies Überleben
RCT.....	Radiochemotherapie
R(C)T.....	Radiotherapie mit und ohne Chemotherapie
RKI.....	Robert-Koch-Institut
RPLN.....	<i>removed positive lymph nodes</i> (engl.): entfernte, befallene Lymphknoten

RT.....Radiotherapie
R0/R1/Rx.....Resektionsrand: negativ/positiv/nicht erhoben
SD.....*standard deviation* (engl.):
Standardabweichung
STIKOStändige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
TNM-Klassifikation.....Einteilung maligner Tumoren (T: Tumor, N: Lymphknoten, M: Metastasen) der UICC
TUDOK.....Tumordokumentationsdatenbank des Tumorzentrums
UAW.....Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UICC.....*Union internationale contre le cancer* (franz.): Internationale Vereinigung gegen Krebs
V0/V1/Vx.....Gefäßinvasion negativ/positiv/nicht erhoben

8 Literaturverzeichnis

- [1] Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Curr Probl Cancer* 2018; 42(5): 457–65
[<https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.003>][PMID: 30064936]
- [2] SANKARANARAYANAN R. Overview of Cervical Cancer in the Developing World. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: S205-S210
[[https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60035-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60035-0)]
- [3] Krebs in Deutschland | 2017/2018 - kid2021.pdf [cited 2022 February 18] Available from: URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/kid2021.pdf>.
- [4] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 84–7
[<https://doi.org/10.3322/caac.21262>][PMID: 25651787]
- [5] Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 1999; 189(1): 12–9
[[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)]
- [6] Berrington de González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120(4): 885–91
[<https://doi.org/10.1002/ijc.22357>][PMID: 17131323]
- [7] Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *The Lancet* 2007; 370(9599): 1609–21
[[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61684-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61684-5)]
- [8] Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, *et al.* Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2011/2012. 10., Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut 2015.
- [9] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 12.
- [10] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 35.
- [11] Hillemanns P. HPV-Impfstoff der Zweiten Generation: Gegen neun Virustypen gerichtet. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; (51-52): 2479–80.
- [12] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 26/2018.
- [13] Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommision am RKI: Anwendung des neunvalenten Impfstoffs gegen Humane Papillomviren (HPV). RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2016.
- [14] Serrano B, Alemany L, Tous S, *et al.* Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agents Cancer* 2012; 7(1): 38
[<https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-38>][PMID: 23273245]
- [15] Hillemanns P. HPV-Impfstoff der Zweiten Generation: Gegen neun Virustypen gerichtet. *Deutsches Ärzteblatt International* 2013; (51-52): 2479–80.
- [16] Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, *et al.* Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-

registry-based follow-up of thr... - PubMed - NCBI [cited 2018 March 8] Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28821519>.

- [17] Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16(10): 1154–68
[[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30120-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30120-7)]
- [18] Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: A new hope for global public health. *Public Health Genomics* 2009; 12(5-6): 319–30
[<https://doi.org/10.1159/000214922>][PMID: 19684444]
- [19] van den Bergh JMJ, Guerti K, Willems Y, *et al.* HPV vaccine stimulates cytotoxic activity of killer dendritic cells and natural killer cells against HPV-positive tumour cells. *J Cell Mol Med* 2014; 18(7): 1372–80
[<https://doi.org/10.1111/jcmm.12284>][PMID: 24979331]
- [20] Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD009069
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>][PMID: 29740819]
- [21] Sigurdsson K, Sigvaldason H, Gudmundsdottir T, Sigurdsson R, Briem H. The efficacy of HPV 16/18 vaccines on sexually active 18-23 year old women and the impact of HPV vaccination on organized cervical cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(1): 27–35
[<https://doi.org/10.1080/00016340802566770>][PMID: 19031282]
- [22] Liebrich C, Brummer O, Wasielewski R von, *et al.* Primary cervical cancer truly negative for high-risk human papillomavirus is a rare but distinct entity that can affect virgins and young adolescents. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30(1): 45–8
[PMID: 19317256]
- [23] s3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom 2021.
- [24] Castellsagué X, Díaz M, Sanjosé S de, *et al.* Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(5): 303–15
[<https://doi.org/10.1093/jnci/djj067>][PMID: 16507827]
- [25] Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78(2): 97–105
[<https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5826>][PMID: 10926787]
- [26] Alfsen GC, Thoresen SO, Kristensen GB, Skovlund E, Abeler VM. Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: A population based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer* 2000; 89(6): 1291–9
[PMID: 11002225]

- [27] Irie T, Kigawa J, Minagawa Y, *et al.* Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib-IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(5): 464–7
[<https://doi.org/10.1053/ejso.1999.0923>][PMID: 11016467]
- [28] Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70(2): 209–62
[PMID: 11041682]
- [29] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105(2): 103–4
[PMID: 19367689]
- [30] Wittekind, Ch., Meyer, H.-J., Bootz, F., editor. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage.* Weinheim: Wiley-VCH; 2009.
- [31] Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 678.e1-7
[<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.09.053>][PMID: 18060980]
- [32] Hosaka M, Watari H, Mitamura T, *et al.* Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2011; 16(1): 33–8
[<https://doi.org/10.1007/s10147-010-0123-0>][PMID: 20842404]
- [33] Weiss L, editor. *Uterine Pathology: Illustrated Surgical Pathology.* Springer; 2012.
- [34] Chang A, Ganz P, Hayes D, editors. *Oncology: An Evidence-Based Approach.* Springer; 2006.
- [35] Griesser Hea. Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix ab 1. Juli 2014. *FRAUENARZT* 2013; (11.3).
- [36] Coste J, Cochand-Priollet B, Cremoux P de, *et al.* Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003; 326(7392): 733
[<https://doi.org/10.1136/bmj.326.7392.733>][PMID: 12676841]
- [37] Betschart C, Ghisu G-P, Fink D. Normale und abnorme kolposkopische Befunde: Hogrefe AG; 2016 [cited 2018 March 5] Available from: URL: <https://econtent.hogrefe.com/doi/10.1024/1661-8157/a002523>.
- [38] Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cytological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(5): 477–81
[<https://doi.org/10.1002/dc.2840070508>][PMID: 1954825]
- [39] Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013; 23(7): 2005–18
[<https://doi.org/10.1007/s00330-013-2783-4>][PMID: 23455762]
- [40] Pakkal MV, Rudralingam V, McCluggage WG, Kelly BE. MR staging in carcinoma of the endometrium and carcinoma of the cervix. *Ulster Med J* 2004; 73(1): 20–4
[PMID: 15244121]

- [41] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974; 44(2): 265–72
[PMID: 4417035]
- [42] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *The Lancet Oncology* 2008; 9(3): 297–303
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70074-3]
- [43] Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrydimas G, Paraskeva E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2): 469–73
[https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.02.002][PMID: 15099964]
- [44] Salicrú SR, La Torre JFV de, Gil-Moreno A. The surgical management of early-stage cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25(4): 312–9
[https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283630d6a][PMID: 23787798]
- [45] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms 2010.
- [46] Chen Y, Zhang L, Tian J, Ren X, Hao Q. Combining the negative lymph nodes count with the ratio of positive and removed lymph nodes can better predict the postoperative survival in cervical cancer patients. *Cancer Cell Int* 2013; 13(1): 6
[https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-6][PMID: 23374254]
- [47] QUINN MA, Benedet JL, ODICINO F, *et al.* Carcinoma of the Cervix Uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006; 95: S43-S103
[https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60030-1]
- [48] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, *et al.* A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: Follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 169–76
[https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.019][PMID: 16427212]
- [49] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. 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* 1999; 73(2): 177–83
[https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5387][PMID: 10329031]
- [50] Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, CREASMAN WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3): 352–7
[PMID: 2227547]
- [51] Wagner AE, Pappas L, Ghia AJ, Gaffney DK. Impact of tumor size on survival in cancer of the cervix and validation of stage IIA1 and IIA2 subdivisions. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 517–21
[https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.008][PMID: 23528928]
- [52] Horn L-C, Bilek K, Fischer U, Einkenkel J, Hentschel B. A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer.

- Gynecol Oncol 2014; 134(1): 42–6
[<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.011>][PMID: 24768850]
- [53] Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, *et al.* Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(3): 567–75
[<https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31828703fd>][PMID: 23385284]
- [54] Ryu S-Y, Park S-I, Nam B-H, *et al.* Is adjuvant chemoradiotherapy overtreatment in cervical cancer patients with intermediate risk factors? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(3): 794–9
[<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.019>][PMID: 20421158]
- [55] Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: Comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 102: 37–46
[<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.014>][PMID: 27105947]
- [56] Wittekind, Ch., Meyer, H.-J., Bootz, F., editor. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. 6. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH; 2002.
- [57] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–83
[PMID: 3558716]
- [58] NCCN Guideline 2.2013 Cervical Cancer.pdf.
- [59] Papatthemelis T, Knobloch S, Gerken M, *et al.* Impact of nodal status and treatment strategy on overall survival in advanced stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(5): 1369–76
[<https://doi.org/10.1007/s00432-019-02890-7>][PMID: 30887156]
- [60] Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, *et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1606–13
[<https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>][PMID: 10764420]
- [61] National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical cancer. Available from: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_blocks.pdf.
- [62] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Kurz version 1.0, 2014, AWMF Registernummer: 032/033OL <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, (Zugriff am 09.03.2018).
- [63] Sun F, Li Y, Liu J, Xiong Y. Impact of postoperative adjuvant therapy on prognosis of low-risk cervical cancer: analysis of 208 cases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(3): 401–5
[PMID: 24670458]
- [64] Landoni F, Maneo A, Colombo A, *et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *The Lancet* 1997; 350(9077): 535–40
[[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02250-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02250-2)]

- [65] Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, Hegarty SE, Grover S. Postoperative Chemoradiation Therapy in High-Risk Cervical Cancer: Re-evaluating the Findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a Large, Population-Based Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(5): 1032–44
[<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.09.001>][PMID: 26581141]
- [66] Cochrane Database of Systematic Reviews. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis 2010; (1): CD008285
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008285>][PMID: 20091664]
- [67] Monk BJ, Wang J, Im S, *et al.* Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3): 721–8
[<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.007>][PMID: 15721417]
- [68] Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller AF. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: The role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1997; 66(1): 31–5
[<https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4691>][PMID: 9234917]
- [69] Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Adjuvant radiotherapy and chemoradiation after surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007583
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007583.pub2>][PMID: 19821430]
- [70] Rogers L, Siu SSN, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD007583
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007583.pub3>][PMID: 22592722]
- [71] Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11(11): CD005342
[<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005342.pub4>][PMID: 27873308]

9 Danksagung

Hier an dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Durchführung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Michael Gerken für die hervorragende Betreuung: Vielen Dank für Deine Geduld!

Ich möchte mich bei meiner Familie für die ständige Unterstützung während der Dissertation und des ganzen Studiums bedanken. Eure motivierenden Zusprüche haben mir auch durch schwere Zeiten geholfen! Ein besonderer Dank gilt außerdem meinem Freund Marvin, der mir immer wieder den Rücken gestärkt hat.