

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

**Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und Outcome von Patientinnen mit Zervixkarzinom
der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf
der Jahre 2006–2016**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ina Urban

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Tanja Fehm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Stephan Gripp

Auflistung eigener Publikationen

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Dissertationsschrift liegen der Promovierenden keine eigenen Publikationen vor.

Zusammenfassung

Nachdem die Mortalität und Morbidität des Zervixkarzinoms in den ersten 30 Jahren nach Einführung der Vorsorgeuntersuchung mittels Pap-Abstrich 1971 stark gesunken sind, stagnierten die Zahlen in den vergangenen 15 Jahren, insbesondere in den höheren FIGO Stadien (ab IIB) [1, 2]. Dabei handelt es sich um eine Krebserkrankung die dank Früherkennungsmaßnahmen bereits in lokal begrenzten Tumorstadien erkannt werden könnte und gegen deren Hauptrisikofaktor HPV seit 2007 ein von der STIKO empfohlener Impfstoff verfügbar ist [3]. Hinzu kommen bei der multifaktoriellen Genese weitere vermeidbare Risikofaktoren [4]. Im Rahmen unseres eigenen Patientinnenkollektivs aus den Jahren 2006–2016 wurden vermeidbare Risikofaktoren der Kohorte untersucht, die die allgemeinen Risikofaktoren des Robert-Koch-Instituts widerspiegeln [2]. Bei 95,2 % der Patientinnen ließ sich ein high-Risk-HPV im Abstrich nachweisen und 41 % der Frauen gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an. Es zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vorsorge und dem Tumorstadium. Je länger die letzte Vorstellung in der gynäkologischen Praxis zurück lag, desto höher war das Tumorstadium in der untersuchten Kohorte, was die Relevanz einer regelmäßigen Teilnahme am Screeningverfahren verdeutlicht. Ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms seit Einführung der HPV-Impfung ließ sich, wie zu erwarten, noch nicht verzeichnen. Studien bieten jedoch bereits vielversprechende Daten [5].

Ein weiterer Schwerpunkt der Studie lag nach der Anpassung der FIGO-Klassifikation von 2018 zudem auf der Evaluation des Stellenwerts der Bildgebung bezogen auf den klinisch relevanten Parameterien- sowie den Lymphknotenbefall (FIGO IIB und FIGO IIIC). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass es sich bei der MRT mit einer Sensitivität von 55,6 % und einer Spezifität von 76,1 % um das beste bildgebende Verfahren handelt um das FIGO Stadium IIB auszuschließen oder zu bestätigen, dass jedoch eine Kombination mit der klinischen Untersuchung unerlässlich ist, um eine möglichst treffsichere Aussage zum Parameterienbefall zu treffen. Laut S3-Leitlinie weisen die bildgebenden Verfahren keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Lymphknotenmetastasen auf, insbesondere bei kleinen Lymphknotenmetastasen [1]. Dies bestätigte sich in dieser Studie: Bei der Beurteilung der Lymphknoten zeigten sowohl MRT als auch CT nur eine schwache Übereinstimmung ($kappa = 0,36$ ($p = 0,009$) und $kappa = 0,43$ ($p < 0,001$)) mit dem histologischen Ergebnis des Lymphknoten-*Stagings*, wobei sich bei der CT eine etwas bessere Übereinstimmung nachweisen ließ als bei der MRT. Das operative *Staging* stellt derzeit die einzige sichere Option dar, einen Lymphknotenbefall sicher zu verifizieren oder auszuschließen, da sich in bildgebenden Untersuchungen häufig falsch-negative Befunde zeigten [1].

Abstract

The mortality and morbidity of cervical cancer fell sharply in the first 30 years after the introduction of Pap smear screening in 1971, but meanwhile the numbers have stagnated over the past 15 years, particularly in the higher FIGO stages (from IIB) [1, 2]. This is a cancer that can be detected at localized tumour stages thanks to early detection measures and against whose main risk factor HPV a vaccine recommended by the STIKO has been available since 2007 [3]. In addition, there are other preventable risk factors in the multifactorial genesis [4]. In our own patient cohort from 2006–2016, avoidable risk factors of the cohort were examined, which reflect the general risk factors of the Robert Koch Institute [2]. High-risk HPV was detected in 95.2 % of the patients in the smear test and 41 % of the women reported regular nicotine consumption. There was also a correlation between the time of the last screening and the tumor stage. The longer it had been since the last presentation at the gynecologist's office, the higher the tumor stage in the cohort studied, which illustrates the relevance of regular participation in the screening procedure. As expected, a decline in the incidence of cervical carcinoma since the introduction of HPV vaccination has not yet been recorded. However, studies already provide promising data [5].

Following the adjustment of the FIGO classification in 2018, the study also focused on evaluating the importance of imaging in relation to the clinically relevant parameters and lymph node involvement (FIGO IIB and FIGO IIIC). The results of the study showed that MRI, with a sensitivity of 55.6 % and a specificity of 76.1 %, is the best imaging procedure for ruling out or confirming FIGO stage IIB, but that a combination with clinical examination is essential in order to make the most accurate statement possible on parametrial involvement. According to the S3 guideline, imaging techniques do not have sufficient sensitivity and specificity for the detection of lymph node metastases, particularly in the case of small lymph node metastases [1]. This was confirmed in this study: in the assessment of lymph nodes, both MRI and CT showed only weak agreement ($\kappa = 0.36$ ($p = 0.009$) and $\kappa = 0.43$ ($p < 0.001$)) with the histological result of lymph node staging, with CT showing slightly better agreement than MRI. Surgical staging is currently the only safe option for reliably verifying or ruling out lymph node involvement, as imaging examinations often show false-negative findings [1].

Abkürzungsverzeichnis

BMI = *Body-Mass-Index*, Körpermasseindex

c = *clinical*, klinisch (TNM-Klassifikation)

CA 125 = *Cancer*-Antigen 125

CEA = Carcinoembryonales Antigen

CGM = Compu Group Medical

CIN = *Cervical Intraepithelial Neoplasia*,
zervikale intraepitheliale Neoplasie

CIS = Carcinoma in situ

CT = Computertomographie

FIGO = *Fédération Internationale de Gynécologie
et d'Obstétrique*, Internationale Vereinigung für
Gynäkologie und Geburtshilfe

G = *Grading*, Differenzierungsgrad (TNM-
Klassifikation)

g/dl = Gramm pro Deziliter

Gy = Gray

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

HPV = Humane Papillomviren

kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter

L = Lymphgefäßinvasion (TNM-Klassifikation)

LK = Lymphknoten

LNE = Lymphonodektomie

M = Metastasen (TNM-Klassifikation)

max./Max. = maximal/Maximum

min./Min. = minimal/Minimum

mm = Millimeter

MRT = Magnetresonanztomographie

N = Nodus, Lymphknoten (TNM-Klassifikation)

n = Größe der Grundgesamtheit (Statistik)

NSE = Neuronenspezifische Enolase

p = pathologische Klassifikation (TNM)

P (-Wert) = Signifikanzwert

Pap-Abstrich = Papanicolaou-Abstrich

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

Pn = Perineurale Invasion (TNM-Klassifikation)

R = Residualtumor (TNM-Klassifikation)

SCC = *Squamous Cell Carcinoma* Antigen,
Plattenepithelkarzinom-Antigen

SLNE = Sentinel-Lymphonodektomie

SPSS = *Superior Performing Software System*
(verwendete Statistik-Software)

SSW = Schwangerschaftswoche

STIKO = Ständige Impfkommision

T = Tumor (TNM-Klassifikation)

TNM = *tumor, node, metastasis* = Tumor,
Lymphknoten, Metastase

TVS = Transvaginale Sonographie

U/ml = *Units* pro Milliliter

µg/l = Mikrogramm pro Liter

V = Invasion von Venen (TNM-Klassifikation)

ZEMA = zentrale einfache
Melderegisterauskunft

5-FU = 5-Fluoruracil

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms in Deutschland	3
1.2 Ätiologie und Subtypen des Zervixkarzinoms	4
1.3 Primäre und sekundäre Prävention	5
1.4 Diagnostik.....	8
1.4.1 Klinische, zytologische und histologische Diagnostik.....	8
1.4.2 Bildgebung.....	11
1.4.3 Operatives <i>Staging</i>	12
1.5 Klassifikationssysteme.....	14
1.6 Therapeutisches Vorgehen	20
1.6.1 Operative Therapie.....	20
1.6.2 Kombinierte Radiochemotherapie	23
1.7 Nachsorge.....	25
1.8 Ziele der Arbeit.....	26
2. Material und Methoden.....	27
2.1 Vorgehen bei der Datenerhebung	27
2.2 Erhebungs-/Follow-up-Zeitraum.....	32
2.3 Erhobene Daten und Codierung.....	33
2.4 Patientinnen-Anschreiben und Outcome-Erhebung.....	38
2.5 Auswertung der erhobenen Daten	40
2.6 Aktenzeichen des Ethikvotums	41
3. Ergebnisse	42
3.1 Lifestyle- und Risikofaktoren.....	42
3.2 Erstvorstellung in der Frauenklinik mit Altersverteilung und FIGO-Stadien bei Erstdiagnose	49
3.3 Diagnostik.....	51
3.3.1 Zytologie (Pap-Abstrich)	51
3.3.2 Histologie zur Diagnosesicherung	52
3.3.3 Tumormarker	54
3.3.4 Klinische bzw. Narkoseuntersuchung, Zystoskopie und Rektoskopie.....	55

3.3.5 Bildgebende Verfahren	59
3.3.6 Vergleich präoperativer Diagnostik und endgültiger Tumorausdehnung bezogen auf den Parametrienbefall.....	62
3.3.7 Vergleich von Bildgebung und operativem <i>Staging</i> bezogen auf den Lymphknotenbefall.....	65
3.3.8 Lymphknoten Staging.....	67
3.3.9 FIGO-/TNM-Stadien.....	69
3.4 Therapie	74
3.4.1 Operation	75
3.4.2 Primäre, adjuvante und palliative Radio-Chemo-Therapie.....	79
3.5 Follow-up, Überlebens-/Mortalitäts-/Rezidivraten	83
3.5.1 Follow-up.....	83
3.5.2 Überlebens-/Mortalitätsrate.....	83
3.5.3 Rezidive	84
4. Diskussion.....	86
4.1 Lifestyle- und Risikofaktoren.....	86
4.1.1 Relevanz der HPV-Infektion	86
4.1.2 Relevanz des Nikotinabusus.....	88
4.1.3 Relevanz der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung	89
4.2 Interpretation TNM-/FIGO-Stadien im Patientinnenkollektiv	91
4.2.1 Alter bei Erstdiagnose	91
4.2.2 Interpretation der Verteilung auf die Stadien (FIGO/TNM).....	92
4.3 Genauigkeit der präoperativen Diagnostik	93
4.3.1 Vergleich präoperativer Diagnostik mit dem endgültigen Befund in Bezug auf den Parametrienbefall.....	93
4.3.2 Vergleich von Bildgebung und operativem <i>Staging</i> in Bezug auf den Lymphknotenbefall.....	96
4.4 Interpretation von Überlebens-/Mortalitäts-/Rezidivraten.....	99
4.4.1 Überlebens-/Mortalitätsrate.....	99
4.4.2 Rezidive	99
4.5 Schlussfolgerung	100
Literatur.....	102

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms in Deutschland

Beim Zervixkarzinom handelt es sich um das zweithäufigste Karzinom des weiblichen Genitals [6], welches im Bereich der Transformationszone, dem Übergang vom Drüsenepithel der Endozervix zum Plattenepithel der Ektozervix entsteht [7].

Nach Einführung des Krebsfrüherkennungs-Screenings mittels zytologischen Abstrichs (Papanicolaou-Test, PAP) 1971 in Deutschland verzeichnete man einen deutlichen Rückgang der Inzidenz sowie der Mortalität des Zervixkarzinoms in den ersten 30 Jahren. Dieser Rückgang war vor allem in niedrigen FIGO-Stadien (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) zu beobachten, in den höheren Stadien (> FIGO IIB) blieben die Zahlen nach einem anfänglichen Abfall im weiteren Verlauf stabil [1, 2]. Während es sich 1971 beim Zervixkarzinom noch um das häufigste Malignom der Frau in Deutschland handelte, liegt es nun auf Platz 13 mit etwa 1,9 % aller Malignome der Frau [1].

2020 meldete das Robert Koch Institut (RKI) 4.640 Neuerkrankungen binnen eines Jahres und entsprechend 9,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen (altersstandardisiert, nach altem Europastandard) [2]. Die Mortalität wurde mit 1.546 Sterbefällen für das Jahr 2020 angegeben, was einer standardisierten Sterberate von 2,4 pro 100.000 Personen entspricht [1, 2]. Vor ca. 30 Jahren starben noch doppelt so viele Frauen an einem Zervixkarzinom [2].

Die 10-Jahres-Überlebensrate ist deutlich stadienabhängig und liegt zwischen 93 % im FIGO-Stadium I und 16 % im FIGO-Stadium IV. Im FIGO-Stadium II und III liegen die 10-Jahres-Überlebensraten bei 71 % bzw. 51 % [1, 4]. Bei einem Altersgipfel von 40 bis 59 Jahren liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 53 Jahren, wobei 28 % der Patientinnen jünger als 40 Jahre sind und 43 % der Patientinnen in den Stadien IA und IB einen Fertilitätserhalt wünschen [4].

Zudem lässt sich eine signifikante Zunahme zervikaler Präkanzerosen verzeichnen [4]. Das nicht-invasive Carinoma in situ wird dabei meist im Rahmen der Früherkennung bei im Durchschnitt 20 Jahre jüngeren Patientinnen diagnostiziert als das Zervixkarzinom [2]. Als Gründe für die Zunahme dieser Zahlen werden neben einer Zunahme der Teilnehmerzahlen an den Früherkennungsuntersuchungen auch eine Veränderung des *Lifestyles* (frühe sexuelle Aktivität, Verhütung mittels Kontrazeptiva, Nikotinabusus) angesehen [1].

Im internationalen Vergleich zeigt sich, dass Länder mit gut etablierten Früherkennungsuntersuchungen deutlich niedrigere Zahlen bei den Neuerkrankungen des Zervixkarzinoms sowie den Sterbefällen verzeichnen als Länder ohne diese [2].

1.2 Ätiologie und Subtypen des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom weist eine multifaktorielle Genese auf, die bislang noch nicht vollständig geklärt werden konnte [1]. Die Hauptrisikofaktoren für die Entstehung eines Zervixkarzinoms sind die persistierende Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) und die dadurch entstehenden Krebsvorstufen, zu denen die zervikale intraepitheliale Neoplasie 1–3 (CIN 1–3), das Carcinoma in situ (CIS) und das Adenocarcinoma in situ (ACIS) der Zervix uteri gehören [1].

Ein hohes Malignitätsrisiko zeigen insbesondere HP-Viren aus der *High-Risk*-Gruppe. HPV 16 und 18 sind dabei ursächlich für 75 % aller Zervixkarzinome, wobei die Subtypen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 70, 73 und 82 ebenfalls mit einem hohem Malignitätsrisiko vergesellschaftet sind [4]. Während Humane Papillomaviren bei 40 % aller geschlechtsreifen Frauen nachweisbar sind und in 5–10 % der Fälle dauerhaft persistieren, finden sich die Viren bei über 90 % aller an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientinnen [4]. Ca. 3 % aller HPV-positiven Frauen erkranken letztendlich an einem Zervixkarzinom [4].

Eine Erhöhung des Risikos für eine HPV-Infektion geht vor allem auf sexuelle Risikofaktoren zurück. Neben häufig wechselnden Geschlechtspartnern (mehr als vier in zehn Jahren) und einem frühen Beginn der sexuellen Aktivität (vor dem 14. Lebensjahr) zählen dazu der Verzicht auf Verhütung mit Kondomen, keine Beschneidung des Partners, eine mangelnde Genitalhygiene und das Vorliegen von genitalen Infektionen [4, 8].

Weitere Risikofaktoren, die die Entstehung eines Zervixkarzinoms bei HPV-*high-risk*-positiven Frauen begünstigen können, sind Nikotinkonsum, ein niedriger sozioökonomischer Status, eine Immunsuppression durch z.B. eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder die Einnahme von Immunsuppressiva, Multiparität und eine langfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva (Kombinationspräparate), wobei letzteres ebenfalls mit dem Sexualverhalten zusammenhängen könnte [4, 8]. Darüber hinaus wird diskutiert, ob der hormonelle Einfluss der oralen Kontrazeptiva die

lokale Infektabwehr bzw. Virusempfänglichkeit beeinflussen könnten [1]. Inwieweit genetische Faktoren die Karzinogenese des Zervixkarzinoms beeinflussen, ist noch weitgehend unklar [1].

Zu den protektiven Faktoren zählen neben einer Vermeidung von Genitalinfektionen mit einem entsprechenden Sexualverhalten und Nikotinkarenz möglicherweise auch ernährungstechnische Faktoren (wie z.B. eine gemüsereiche Kost und eine Ernährung reich an C, E und A1-Vitaminen) [1].

Das Zervixkarzinom entsteht im Bereich der Transformationszone, dem Übergang zwischen dem Drüsenepithel der Endozervix und dem Plattenepithel der Ektozervix [7], wobei das Plattenepithelkarzinom mit etwa 80 % aller Zervixkarzinome den häufigsten histologischen Typ ausmacht [4]. Bei diesem kommen sowohl verhornende (squamöse) als auch nicht-verhornende Subtypen vor [4]. Das Adenokarzinom, dessen Ursprung in der Regel weiter endozervikal gelegen ist, kommt zwar etwas seltener vor, verzeichnete jedoch eine steigende Inzidenz von 10 % auf 20 % innerhalb der letzten 25 Jahre [2, 4]. Gründe hierfür sind Gegenstand der aktuellen Forschung [1].

Seltene histologische Formen sind adenosquamöse, groß- oder kleinzellige *neuroendokrine* Tumoren oder auch klarzellige und serös-papilläre Tumoren [4].

1.3 Primäre und sekundäre Prävention

Die rückläufige Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland lässt sich in erster Linie auf die Einführung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (Sekundärprävention) im Jahr 1971 zurückführen [9]. Diese wird im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms bei Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren, bzw. spätestens drei Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr jährlich durchgeführt [2, 10] und beinhaltet neben dem zytologischen Papanicolaou-Abstrich (Pap-Abstrich) eine gezielte Anamnese, die Spiegeleinstellung der Portio mit Inspektion sowie die gynäkologische Tastuntersuchung [1]. Ab einem Alter von 35 Jahren wird der Pap-Abstrich alle drei Jahre in Kombination mit einem HPV-Abstrich angeboten [2, 11].

Im Jahr 2012 wurden laut S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms 16,2 Millionen Frauen in Deutschland zytologisch untersucht, wobei 1,58 % ($n = 255.013$) auffällige oder zweifelhafte Befunde erhoben wurden [10]. Nur 19,2 % ($n = 2.662$) aller auffälligen Befunde wurden anschließend histologisch abgeklärt [10]. *Abbildung 1*, die aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom übernommen wurde, stellt den Versorgungsalgorithmus von

Patientinnen mit Zervixkarzinom dar, welcher auch das organisierte Screening beinhaltet. Weitere diagnostische Maßnahmen werden im Kapitel 1.4 „Diagnostik“ beschrieben.

Konsentierter Versorgungsalgorithmus der Leitliniengruppe (2014;2021)

Basierend auf Expertenkonsens, Starker Konsens

Versorgungsstrukturen

Versorgungsschritte

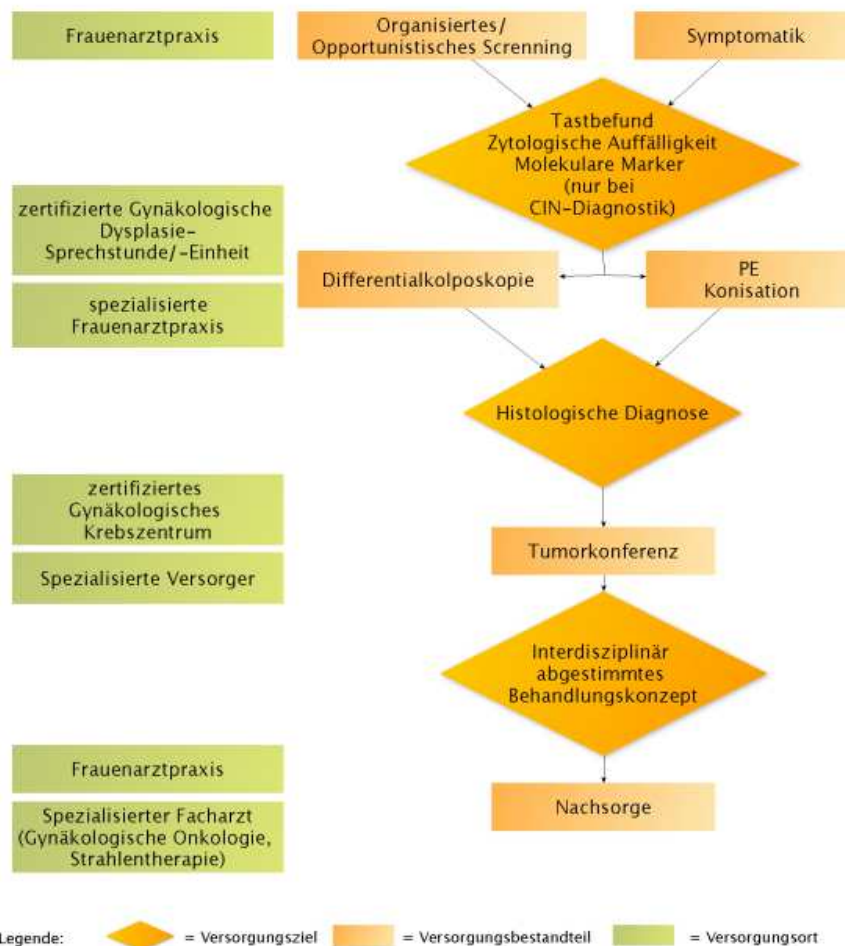


Abbildung 1: Versorgungsalgorithmus - Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – **März 2022** (Seite 248)

Seit einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses im Januar 2020 sollen Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren in regelmäßigen Abständen durch die Krankenkassen über die Möglichkeit der Krebsfrüherkennung informiert werden. Zwei verschiedene Anschreiben werden je nach Altersgruppe (vor bzw. ab 35 Jahren) alle fünf Jahre an die Versicherten verschickt und sollen unter anderem über Nutzen und Risiken der Früherkennungsmaßnahmen aufklären [12].

Im Laufe der Zeit erfolgte zudem immer wieder eine Anpassung der Richtlinien zur Verbesserung der Abstrichqualität. 2005 wurde beispielsweise aufgrund einer Überlegenheit gegenüber anderen Abstrichmethoden die Entnahme des Zellmaterials mittels Spatel und Bürste im Gemeinsamen Bundesausschuss empfohlen [9]. 2007 wurden mit der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie Richtlinien und Anforderungen für die Abstrich-Entnahme sowie für die zytologischen Labore festgelegt [9].

Unter den HPV-Tests sind HPV-DNA-Tests am weitesten verbreitet, die auf einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder einer Desoxyribonukleinsäure-Hybridisierung (DNS-Hybridisierung) beruhen [13], wobei der *Hybrid-Capture-Test* als Goldstandard gilt [4]. Dieser Test ist ab einer Viruslast von ca. 5000 Viruskopien positiv und weist eine Sensitivität von 98 % für eine CIN 3 im primären Screening auf [4]. Ist ein HPV-Test positiv, weist dies auf eine transiente oder chronische HPV-Infektion hin, wobei eine spontane Ausheilung in 80–90 % der Fälle in den folgenden 12–18 Monaten stattfindet [4]. Ist ein HPV-Test negativ, kann davon ausgegangen werden, dass in den nächsten weniger als sieben Jahren kein Karzinomrisiko besteht [4].

Im Rahmen der Primärprävention empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) darüber hinaus seit 2007 zunächst für Mädchen, seit 2018 auch für Jungen im Alter von 9-14 Jahren eine HPV-Impfung. Die Krankenkassen übernehmen die Kosten für die Impfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr [2, 3]. Idealerweise sollte die Impfung vor der Aufnahme des ersten sexuellen Kontaktes erfolgen, wobei laut Robert Koch Institut 6 % der Mädchen und 3 % der Jungen in Deutschland angaben, mit 14 Jahren oder jünger das erste Mal Geschlechtsverkehr gehabt zu haben [3]. Zur Zeit wird der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® (wirksam gegen die HPV Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) und der bivalente Impfstoff Cervarix® (wirksam gegen die HPV Typen 16 und 18) von der STIKO empfohlen [3, 14]. Der zuvor verwendete Impfstoff Gardasil® bot eine Wirksamkeit gegen die vier HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 [15].

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinische, zytologische und histologische Diagnostik

Wie im nachfolgenden Kapitel 1.5 „Klassifikationssysteme“ noch detaillierter erläutert wird, handelte es sich bei der FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms bis 2018 um eine rein klinische Stadieneinteilung, bei der die klinische Untersuchung eine entscheidende Grundlage für die Therapieentscheidung darstellte. Seit der Änderung der FIGO-Klassifikation 2018 dürfen Ergebnisse aus schnittbildgebenden Verfahren sowie Biopsieergebnisse bei der Festlegung aller Stadien miteinbezogen werden [1]. Die Empfehlungen in der S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom wichen jedoch aufgrund der guten Versorgungsstrukturen in Deutschland bereits vor 2018 von der rein klinischen FIGO-Klassifikation ab [1].

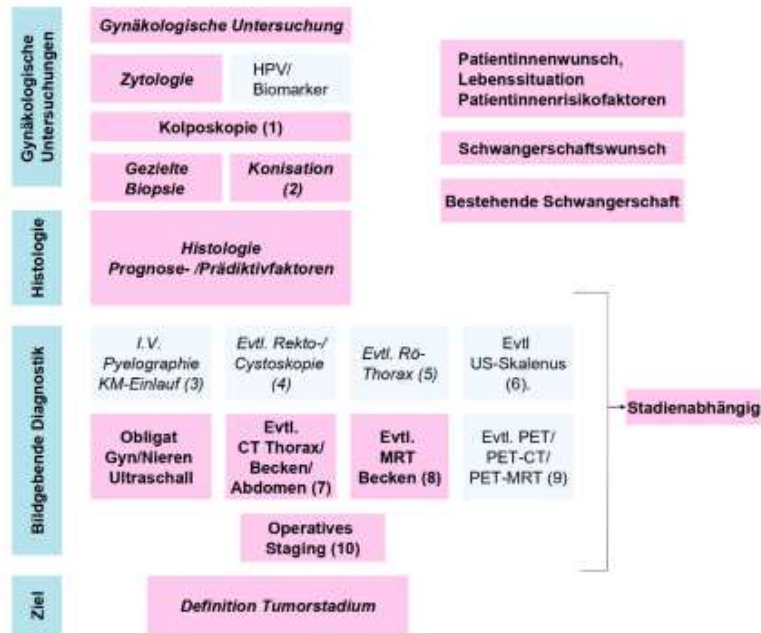
Neben der gynäkologischen Untersuchung und ggf. Kolposkopie kommen zytologische und histologische Untersuchungen sowie bildgebende Verfahren (wie die obligate Sonographie und ggf. CT und MRT) ebenso zum Einsatz wie ein operatives *Staging* [1]. Darüber hinaus können stadienabhängig weitere Untersuchungen wie eine Zysto-/Rektoskopie oder seltener eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT/PET-MRT) sinnvoll sein.

Abbildung 2 und 3 aus der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom geben einen Überblick über die stadienabhängigen diagnostischen Maßnahmen, wobei die Abbildungen zwischen dem FIGO-Stadium $\leq$ FIGO IIB und $>$ FIGO IIB unterscheiden.

Wie bereits im Kapitel 1.3 „primäre und sekundäre Prävention“ erläutert, gehört der zytologische Pap-Abstrich als Screeningmethode in Kombination mit einer gynäkologischen Untersuchung (altersabhängig mit oder ohne HPV-Abstrich) oft zu den ersten Untersuchungen beim Nachweis eines Zervixkarzinoms oder dessen Vorstufen [1, 10]. Je nach Ausmaß der Auffälligkeiten im Pap-Abstrich können weitere diagnostische Maßnahmen erfolgen. Gerade bei höhergradigen Zellveränderungen sind meist eine Differentialkolposkopie ggf. mit Probeexzision, die Bestimmung von Biomarkern und/oder eine Konisation notwendig [1]. Lässt sich hierbei histologisch ein invasives Zervixkarzinom nachweisen, erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik zur Definition des Tumorstadiums und zur Therapieplanung [1]. Stellen sich Patientinnen mit Symptomen wie z.B. einer vaginalen Blutung vor, ist das Vorgehen ähnlich und es steht zunächst die Diagnosesicherung durch Histologiegewinnung an erster Stelle.

Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

Basierend auf Expertenkonsens, Konsens Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB



Legende:

Fettschrift	= Leitlinienempfehlung
<i>Kursiv</i>	= FIGO-Empfehlung
Fettschrift und Kursiv	= Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
normale Schrift	= keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
	= Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
	= Leitlinienempfehlung
	= mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung

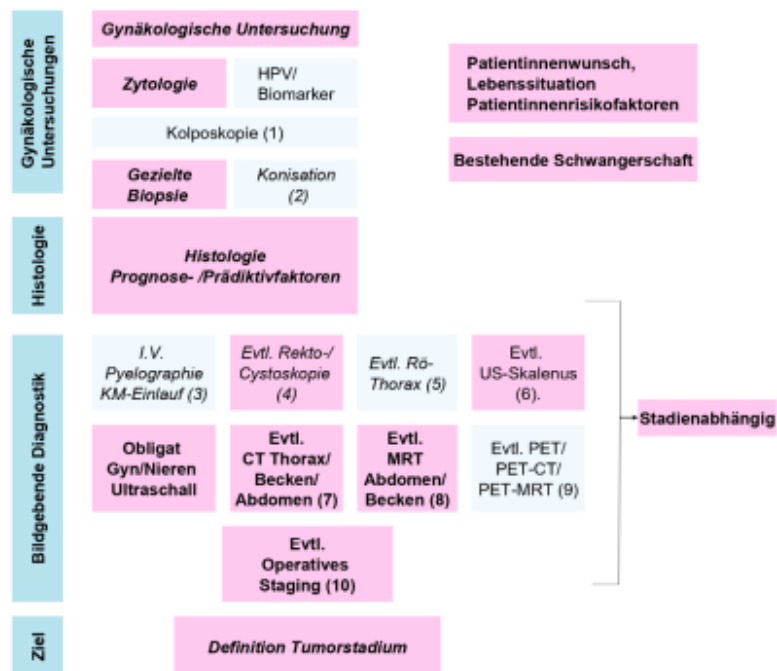
Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
- (3) nur in Ausnahmefällen indiziert
- (4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
- (5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
- (6) ab Stadium IB2
- (7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB2 bis III
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 8.1.1.2)

Abbildung 2: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung ≤ FIGO-Stadium IIB - Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 75)

Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung

> FIGO-Stadium IIB



Legende:

- Fettschrift** = Leitlinienempfehlung
- Kursiv** = FIGO-Empfehlung
- Fettschrift und Kursiv** = Übereinstimmende Empfehlung von FIGO und Leitlinie
- normale Schrift = keine Empfehlung, fakultative in der Literatur beschriebene Möglichkeit
- = Diagnostische Modalitäten (Überbegriffe)
- = Leitlinienempfehlung
- = mögliche Diagnostika außerhalb der Leitlinienempfehlung

Fußnoten:

- (1) Kolposkopie nur bei nicht bereits makroskopisch beurteilbarem Tumor nötig
- (2) diagnostische Konisation nur bis maximal Stadium IB1 indiziert
- (3) nur in Ausnahmefällen indiziert
- (4) nur in Ausnahmefällen bei fortgeschrittener Erkrankung indiziert
- (5) ggf. in Kombination mit einem MRT zur Primärtumoreinschätzung zum Staging auf pulmonale Metastasen. Nicht indiziert, wenn bereits ein CT-Thorax/Abdomen gelaufen ist.
- (6) ab Stadium IB2
- (7) CT Becken, wenn für die Lokalbeurteilung kein MRT möglich (Stadium IB2 bis III). CT Thorax/Abdomen zur Diagnostik der extrapelvinen Ausbreitung (alle Patientinnen ab Stadium IB2)
- (8) Stadium IB2 bis III
- (9) Nur in Ausnahmefällen in der Rezidiv- oder metastasierten Situation und im Rahmen von Studien
- (10) Stadium > IA1 (ohne Risikofaktoren) bis Stadium IIB, unter bestimmten Voraussetzungen steht alternativ auch das alleinige oder Kombination durchgeführte Sentinelverfahren zur Verfügung (siehe Kapitel 8.1.1.2)

Abbildung 3: Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung
> FIGO-Stadium IIB - Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 76)

Weitere Symptome treten je nach Ausbreitungsmuster und Befall von Nachbarorganen auf, wie zum Beispiel ein Harnstau bei Kompression der Ureteren durch die Tumormasse oder Makrohämaturie bei Infiltration der Blasenmukosa [4].

1.4.2 Bildgebung

In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ werden zur Festlegung des lokalen und extrapelvinen Tumorstadiums neben der klinischen bzw. gynäkologischen Untersuchung ergänzend bildgebende Verfahren empfohlen. Diese sollen in einigen Studien einen Nutzen bei ergänzender Anwendung gezeigt haben [1]. Dabei gilt die MRT zur Beurteilung der lokoregionären Ausbreitung inklusive der Beurteilung der Infiltration von Nachbarorganen bzw. Weichgewebe (z.B. Parametrien) der CT und der klinischen Untersuchung als überlegen [1, 16, 17]. Dafür ist eine Aussage über eine Infiltration der Beckenwand besser mit der CT zu treffen [1].

Die folgenden Empfehlungen zur Diagnostik beziehen sich auf die oben genannte S3-Leitlinie von März 2022 und stellen eine entscheidende Grundlage für die Therapie dar.

Zu den obligaten Untersuchungen gehört laut Leitlinie sowohl die Vaginalsonographie als auch die transabdominale Nierensonographie zur Ausbreitungsdiagnostik des Tumors in jedem Tumorstadium. Zudem sollte bei Patientinnen mindestens ab dem FIGO-Stadium IB2 (Tumor > 4cm) und bis einschließlich Stadium III sowie Stadium IVA ein MRT des Beckens durchgeführt werden.

Alle Patientinnen ab dem FIGO-Stadium IB2 sollten außerdem eine CT Thorax/Abdomen/Becken zum *Staging* (auch extrapelvine Ausbreitungsdiagnostik) erhalten [1].

Im Laufe der Zeit hat dieses Vorgehen die Kombination aus Sonographie der Leber und eines Röntgen-Thorax zum Nachweis von Fernmetastasen abgelöst [1]. Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hat im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei der Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms keinen Stellenwert und bleibt Einzelfällen und der Rezidiv-Situation vorbehalten [1, 18].

1.4.3 Operatives *Staging*

Das operative *Staging* verfolgt das Ziel das genaue Tumorstadium, insbesondere bezogen auf den Lymphknotenbefall zu bestimmen und so die anschließende Therapie (Operation vs. primäre Radiochemotherapie) festzulegen und kann per Laparoskopie oder Laparotomie durchgeführt werden [1]. Laut S3-Leitlinie weisen die bildgebenden Verfahren keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Lymphknotenmetastasen auf, insbesondere bei kleinen Lymphknotenmetastasen [1].

In frühen Tumorstadien (FIGO IA-IIA) dient das operative *Staging* in erster Linie dem Ausschluss von Lymphknotenmetastasen, sodass je nach Risikoprofil der Patientin im gleichen Eingriff eine operative Therapie angestrebt werden kann.

Bei fortgeschrittenen Stadien (FIGO IIB-IVA) dient es durch eine histologische Sicherung von Lymphknotenmetastasen pelvin und/oder paraaortal zur Festlegung des Strahlenfeldes vor einer primären Radio(chemo)therapie.

Bei klinisch unklarer Tumorausdehnung können während des operativen *Stagings* zudem Proben gewonnen werden, um das Tumorstadium histologisch zu sichern [1].

Im FIGO-Stadium IA1 ohne Risikofaktoren ist laut S3-Leitlinie ein operatives *Staging* nicht indiziert. Sobald eine Lymphgefäßinfiltration (L1) vorliegt, ist jedoch bereits im Stadium IA1 eine Sentinel-Lymphonodektomie angezeigt. Im folgenden Kapitel 1.4.4 wird die Sentinel-Lymphonodektomie inklusive aller Einschlusskriterien genauer beschrieben.

Zeigen sich die pelvinen Lymphknoten im Schnellschnitt negativ, ist laut S3-Leitlinie eine Fortführung der Operation im Sinne einer radikalen Operation, abhängig vom FIGO-Stadium, gerechtfertigt, sodass *Staging*-Operation und Therapie in einem Eingriff stattfinden können [1]. Dabei wird nach heutigem Standard (2022) aufgrund der Studienlage ein offenes Vorgehen gegenüber dem laparoskopischen Vorgehen bevorzugt und eine radikale Hysterektomie durchgeführt [19]. Details zum weiteren operativen Vorgehen sind im folgenden Kapitel 1.6 „Therapeutisches Vorgehen“ zu finden.

Bei tumorpositiven Sentinel-Lymphknoten oder pelvinen Lymphknoten ist eine primäre Radio(chemo)therapie indiziert und es wird eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt, um die Ausweitung des Bestrahlungsfeldes festzulegen. Zeigen sich die paraaortalen Lymphknoten positiv,

galt dies bis 2018 als eine metastasierte (M1, FIGO IVB) Situation. In der neuen FIGO-Klassifikation werden die paraaortalen Lymphknoten jedoch als lokale Lymphknoten gewertet, sodass es sich bei einem Befall um einen nodalpositiven (N1) Status und das Stadium FIGO IIIC handelt [20].

Bei makroskopisch auffälligen Lymphknoten sollte im Rahmen der *Staging*-Operation vor einer primären Radiochemotherapie der Versuch unternommen werden, möglichst viele makroskopisch befallene Lymphknoten zu entfernen, um die Tumorlast zu verkleinern (Debulking) [1].

Bei einer geplanten Radiochemotherapie sollte im Rahmen des operativen *Stagings* bei prämenopausalen Patientinnen darüber hinaus eine Ovariopexie, also eine (Hoch-) Verlagerung der Ovarien an die Beckenwand und damit aus dem Bestrahlungsfeld heraus, erfolgen, um die intrinsische Hormonaktivität aufrechtzuerhalten [1].

1.4.4 Sentinel-Lymphonodektomie

Eine Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE) wurde lange Zeit nur in Einzelfällen und im Rahmen von Studien durchgeführt [21]. Inzwischen ist die SLNE in frühen Tumorstadien Standard [1]. Sie bietet den Vorteil einer geringeren Morbidität (z.B. durch Lymphozelen) gegenüber einer systematischen pelvinen Lymphonodektomie [4]. Die Darstellung der Sentinel-Lymphknoten erfolgt immer beidseitig, entweder radioaktiv und mit Patentblau oder intraoperativ mit Indocyaningrün (ICG) [1]. Zeigen sich die Sentinel-Lymphknoten beidseits negativ, kann auf eine pelvine Lymphonodektomie verzichtet werden. Bei positiven Sentinel-Lymphknoten erfolgt anschließend eine paraaortale radikale Lymphonodektomie (siehe Kapitel 1.4.3 „operatives Staging“) zur Festlegung des Bestrahlungsfeldes. Indikationen zur SNLE werden in *Tabelle 1* zusammengefasst und wurden ebenfalls aus der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ übernommen. Im Stadium IA1 ohne Risikofaktoren ist keine SNLE indiziert.

Tabelle 1: Indikationen zur Sentinel-Lymphonodektomie

Indikationen zur SLNE:

- FIGO IA1 mit Lymphgefäßinfiltration (L1)
- FIGO IA1 mit mind. zwei Risikofaktoren
- FIGO IA2
- FIGO IB1 (Tumor ≤ 2 cm)

1.5 Klassifikationssysteme

Zur Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms werden sowohl die internationale FIGO (*Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique*) als auch die TNM-Klassifikation (*tumor, node, metastasis*) herangezogen, welche bis 2018 weitgehend übereinstimmten und sich auf eine rein klinische Stadieneinteilung stützen [6]. Grund dafür war, dass ein Großteil der Zervixkarzinome in Ländern mit eingeschränktem Zugang zu modernen operativen und bildgebenden Verfahren (wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) diagnostiziert wurden und so eine Stadieneinteilung nur mittels bimanueller Tastuntersuchung und Speculumeinstellung erfolgen konnte [20].

Da sich der Erhebungszeitraum dieser Studie auf die Jahre 2006–2016 bezieht, wird im Folgenden kurz die zu dieser Zeit aktuelle FIGO-Klassifikation und im Anschluss die Änderungen der Klassifikation im Jahr 2018 erläutert. Diese ist ebenfalls Grundlage der erhobenen Daten bzw. des Ergebnisteils.

Zur besseren Übersicht findet sich auf den folgenden Seiten eine tabellarische Darstellung, welche aus der *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* von März 2022 übernommen wurde und sowohl die aktuell geltende TNM-Klassifikation sowie die alte und neue FIGO-Klassifikation in direkter Gegenüberstellung zeigt. Eine Anpassung der TNM-Klassifikation ist erst für das Jahr 2024 vorgesehen [20].

Bis 2018 galt Folgendes: Das FIGO-Stadium I (auf den Uterus begrenzt) ließ sich in FIGO IA (mikroskopisches Karzinom) und IB (klinisch erkennbare Läsion) sowie nach der Größenausdehnung in IA1, IA2, IB1 und IB2 unterteilen.

Im Stadium IIA (IIA1, IIA2) lag ein Befall der oberen 2/3 der Vagina vor und im Stadium IIB zeigten sich die Parametrien infiltriert. Während im Stadium IIIA das untere Vaginaldrittel befallen war, reichte die Tumorausdehnung im Stadium IIIB bis zur Beckenwand oder es lag eine Hydronephrose vor.

Im Stadium IVA hingegen infiltrierte der Tumor die Mukosa von Blase oder Rektum bzw. breitete sich über das kleine Becken hinaus aus. Im Stadium IVB lag eine metastasierte Situation (M1) vor, dazu zählten auch paraaortale Lymphknotenmetastasen [4].

2018 erfolgte schließlich die Anpassung der FIGO-Klassifikation, bei der die folgenden Änderungen vorgenommen wurden: Die Stadieneinteilung blieb dabei prinzipiell eine klinische, allerdings dürfen Ergebnisse aus schnittbildgebenden Verfahren sowie Biopsieergebnisse (sofern verfügbar) bei der Festlegung aller Stadien seither miteinbezogen werden; bestimmte diagnostische Methoden werden jedoch nicht explizit empfohlen [20]. Des Weiteren wurden die Kriterien für das mikroinvasive Zervixkarzinom (IA1 und IA2) und die Subklassifikationen der makroinvasiven Karzinome (IB1, IB2 und IB3) angepasst [20].

Eine weitere wichtige Änderung war darüber hinaus die Aufnahme des Lymphknotenstatus in die Stadieneinteilung. Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknotenbefall werden nicht mehr automatisch als FIGO IV bzw. M1 gewertet. Stattdessen gibt es ein neues Stadium IIIC, bei welchem Patientinnen mit pelvinem Lymphknotenbefall als FIGO IIIC1/N1a und Patientinnen mit paraaortalem Lymphknotenbefall als FIGO IIIC2/N1b und damit beide als Patientinnen mit regionalen Lymphknotenmetastasen gewertet werden [20].

Tabelle 2: Übersicht über die neuen TNM-Kategorien und FIGO-Stadien

Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 260-263) – Fortsetzung auf der Folgeseite

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
TX	-	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	-	-
0	-	kein Anhalt für Primärtumor	-	-
Tis	- ³	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom; Adenocarcinoma in situ, stratifizierte, muzin-produzierende Läsion; SIMLE)	- ¹	-
I	I	Tumor begrenzt auf Zervix	I	Tumor begrenzt auf Zervix
T1a	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA	invasives Karzinom ausschliesslich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe ⁴
T1a1	IA1	Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe und $\leq 7,0$ mm in horizontaler Ausbreitung	IA1	Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe ³
T1a2	IA2	Stromainvasion von $> 3,0$ mm, aber nicht mehr $\leq 5,0$ mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr $\leq 5,0$ mm ³
	IB	(makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $> T1a2$ / IA2	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $> T1a2$ / IA2

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 2,0$ cm in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $>4,0$ cm in größter Ausdehnung	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $>2,0$ cm aber $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
Tb3	-	-	IB3	(makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere

(Fortsetzung der **Übersicht über die neuen TNM-Kategorien und FIGO-Stadien**, Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 260-263))

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO-Stadien (2009)	Definition	FIGO-Stadien (2018)	Definition
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	IVa	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgroße und -ausbreitung	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgroße und -ausbreitung*
pN1	IVa	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten*
pM1	IVa	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)*
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Tumorinfiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen, einschließlich Metastasen in para-aortalen Lymphknoten	IVb	Fernmetastasen

(Fortsetzung der **Übersicht über die neuen TNM-Kategorien und FIGO-Stadien**, Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – **März 2022** (Seite 260-263))

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin)¹:

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten)²:

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert

pM0 = histologisch gesicherte Fernmetastasen

Lymphgefäßeinbruch (L-Status):

LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 = keine Lymphgefäßinvasion

L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Blutgefäßeinbruch (V-Status):

VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

V0 = keine Blutgefäßinvasion

V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn-Status):

PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden

Pn0 = keine perineurale Invasion

Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

- 1 Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation nicht enthalten, jedoch in der TNM-Klassifikation verankert
- 2 Die horizontale Ausdehnung ist in der FIGO-Klassifikation von 2018 nicht mehr stagingrelevant. Es wird dafür jedoch keine Begründung von der FIGO angeführt und auch keine relevanten Studien zitiert
- 3 In der FIGO-Klassifikation von 2018 werden die para-aortalen Lymphknoten nunmehr als regionäre Lymphknoten definiert; diesem Vorschlag folgt auch der revidierte Nachdruck der TNM-Klassifikation [82]
- 4 Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, dass durch das Hinzufügen von der Notation „r“ [Bildgebung] und „p“ [Pathologie], die Methode zu indizieren mit der der Befund erhoben wurde

(Fortsetzung der **Übersicht über die neuen TNM-Kategorien und FIGO-Stadien**, Quelle: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 260-263))

1.6 Therapeutisches Vorgehen

Die therapeutische Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist stadienabhängig und beinhaltet entweder ein operatives Vorgehen oder eine kombinierte Radiochemotherapie als primäres Therapiekonzept. Eine Kombination der beiden Therapiekonzepte sollte vermieden werden, da es so zu einer erhöhten Komorbidität kommen kann [1].

Je nach Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall, sonstigen Risikofaktoren und patientenindividuellen Faktoren (wie der Wunsch nach Fertilitätserhalt, das Vorliegen einer Schwangerschaft oder der Menopausen-Status) wird die Therapie angepasst [1].

1.6.1 Operative Therapie

Wie bereits im Kapitel 1.5 „operatives *Staging*“ und 1.4.4 „Sentinel-Lymphonodektomie“ beschrieben, erfolgt in den meisten Fällen (stadienadaptiert) zunächst ein operatives *Staging*. Liegen dabei ein operabler Tumor und negative Lymphknoten vor, sollte bei primär laparoskopischem Vorgehen eine Konversion zu einer Laparotomie mit radikaler Hysterektomie erfolgen [1, 19].

Hierbei wird die zuvor als gleichwertig onkologisch sicher beschriebene laparoskopische gegenüber der offenen Operation in den letzten Jahren kontrovers diskutiert [22, 23]. Eine internationale, randomisierte und multizentrische Studie, die sogenannte *LACC-Trial (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer)* wurde aufgrund einer signifikanten Unterlegenheit des laparoskopischen/robotorgestützten Vorgehens im Vergleich zur offenen Operation bei Patientinnen mit Zervixkarzinom im Juni 2017 vorzeitig beendet. Das krankheitsfreie Überleben lag im Laparoskopiearm bei 87,1 % (81,0 %–91,3 %), das der offen operierten Gruppe bei 97,6% (94,1 %–99,0 %). Auch im progressions-/rezidivfreien Überleben sowie im Gesamtüberleben zeigte sich das abdominelle operative Vorgehen als überlegen [19, 24, 25].

Die radikale Hysterektomie wird stadienabhängig nach der Piver-Klassifikation unter anderem in Anlehnung an die Operation nach Wertheim Meigs durchgeführt und wird dabei in fünf Grade der Radikalität eingeteilt, wie in *Tabelle 3* beschrieben [1].

Tabelle 3: Klassifikation nach Piver et. al (Laut S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 (Seite 136))

Klassifikation	Art der Hysterektomie	Besonderheiten
• Piver I	extrafasziale Hysterektomie	- Ohne nennenswerte Mobilisation der Ureteren
• Piver II	modifiziert-radikale Hysterektomie	- Extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren. - Resektion des oberen Vaginaldrittels.
• Piver III	klassische radikale Hysterektomie	- Resektion der Parametrien bis zur Beckenwand. - Präparation der Ureteren bis zur Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils. - Resektion des oberen Vaginaldrittels.
• Piver IV	erweiterte radikale Hysterektomie	- Resektion der Parametrien bis zur Beckenwand. - Präparation der Ureteren bis zur Blase. - Resektion A. vesicalis superior. - Resektion von bis zu $\frac{3}{4}$ der Vagina.
• Piver V	erweiterte radikale Hysterektomie	- zusätzliche Resektion von Teilen der Blase/des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation

Stadienadaptierte operative Therapie

Im Folgenden werden die Therapieempfehlungen der *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* stadienabhängig erläutert, wobei sich diese wegen der Studienlage auf die alte FIGO-Klassifikation beziehen:

Im **FIGO-Stadium IA1** ohne Risikofaktoren kann nach abgeschlossener Familienplanung bzw. hohem Sicherheitsbedürfnis eine einfache Hysterektomie oder bei bestehendem Kinderwunsch eine Konisation mit Zervixabrasio erfolgen (bei R1 im Konisat erfolgt dann die Re-Konisation oder Trachelektomie). Eine sekundäre Hysterektomie nach abgeschlossener Schwangerschaft ist möglich, insbesondere wenn Risiken wie eine HPV-Infektion fortbestehen. Eine Lymphknotenentfernung ist nicht indiziert, außer es liegt eine Lymphgefäßinvasion vor.

Im **FIGO-Stadium IA2** bzw. im **Stadium IA1** mit mindestens zwei Risikofaktoren sollte bei histologisch unauffälligen Lymphknoten eine Hysterektomie nach Piver I erfolgen. Bei Kinderwunsch kann bei negativen Lymphknoten eine Therapie wie im Stadium IA1 diskutiert werden.

Im FIGO-Stadium IA2 mit mindestens zwei Risikofaktoren ist kein Fertilitätserhalt mehr möglich. Es erfolgt bei negativen Lymphknoten pelvin eine radikale Hysterektomie nach Piver II.

In den **FIGO-Stadien IB1 und IIA1** erfolgt nach operativem *Staging* mit unauffälligen pelvinen Lymphknoten (bzw. unauffälligen Sentinel-Lymphknoten bei Tumoren < 2 cm) eine radikale Hysterektomie nach Piver II mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette bei FIGO IIA1.

Bei Kinderwunsch und Tumoren < 2 cm ohne Risikofaktoren kann nach operativem *Staging* mit SNB eine radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Permanentcerclage und sekundärer Hysterektomie erfolgen. Bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin kann auch eine primäre Radio(chemo)therapie durchgeführt werden.

In den **FIGO-Stadien IB2, IIA2 und IIB** kann bei histologisch unauffälligen Lymphknoten pelvin eine radikale Hysterektomie nach Piver III mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette erfolgen. Bei Scheidenbefall ist eine (partielle) radikale Kolpektomie mit ebenfalls freiem Resektionsrand erforderlich. Bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin kann auch hier eine primäre Radio(chemo)therapie durchgeführt werden. Im Stadium IIB ist die kombinierte Radiochemotherapie das bevorzugte Therapiekonzept gegenüber der primären Operation.

Sind im Rahmen der *Staging*-Operation die pelvinen bzw. Sentinel-Lymphknoten befallen, erfolgt eine Entfernung aller auffälligen Lymphknoten, eine paraaortale Lymphonodektomie sowie, je nach Menopausenstatus und Tumorphistologie, eine Ovariopexie oder Adnexektomie/onkoprophylaktische Salpingektomie vor einer primären Radiochemotherapie.

Eine Indikation zur Adnexektomie beidseits besteht prophylaktisch bei postmenopausalen Frauen sowie bei Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Zervix uteri in den FIGO-Stadien IB2, IIA2 und IIB, da Adenokarzinome im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen deutlich häufiger ovariell metastasieren (3,72 % im Stadium IB bis 9,85 % im Stadium IIB beim Adenokarzinom im Vergleich zu 0,22 % im Stadium IB bis 2,2 % im Stadium IIB beim Plattenepithelkarzinom) [1].

Bei Erhalt der Ovarien ist eine onkoprophylaktische Salpingektomie zu diskutieren. Bei

prämenopausalen Frauen kann z.B. im Rahmen einer *Staging*-Laparoskopie eine Ovariopexie erfolgen, wenn eine anschließende Radiatio geplant ist. So kann die ovarielle Funktion aufrechterhalten werden, indem die Ovarien aus dem perkutanen Bestrahlungsfeld positioniert werden [1].

Klassische Risiken und Komplikationen des operativen Vorgehens sind dabei neben einer möglichen unvollständigen Resektion des Tumors (R1) unter anderem Verletzungen benachbarter Strukturen wie der Harnblase oder der Harnleiter, Blutungen, Thrombose/Embolie und Wundheilungsstörungen.

Der Vorteil einer sekundären Hysterektomie (*Salvage*-Hysterektomie) nach einer primären Radio(chemo)therapie ist bezogen auf das Outcome der Patientin (Lokalrezidive, krankheitsfreies/metastasenfreies Überleben/Gesamtüberleben) unklar [1].

1.6.2 Kombinierte Radiochemotherapie

Die Indikation zur primären kombinierten Radiochemotherapie besteht definitiv im **FIGO-Stadium III** nach zuvor durchgeführtem operativem *Staging*. Im **Stadium IIB** ist die kombinierte Radiochemotherapie das bevorzugte Therapiekonzept gegenüber der primären Operation. Auch im **Stadium IVA** ist die Radiochemotherapie die Therapie der Wahl, obwohl in ausgesuchten Fällen auch eine primäre Exenteration sinnvoll sein kann.

Bei der primären Radiochemotherapie erfolgt eine perkutane Bestrahlung des kleinen Beckens in der Regel mit einer Gesamtdosis von 45–50,4 Gray (Gy) (und ggf. der paraaortalen Lymphknotenmetastasen) simultan zu einer systemischen Chemotherapie mit Cisplatin als *Radiosensitizer*. Im Rahmen des primären kurativen Therapiekonzepts erfolgt anschließend eine Brachytherapie nach einer Bestrahlungsplanung mittels MRT [1, 4].

Im **Stadium IVB** wird hingegen eine symptomorientierte sowie eine palliative Systemtherapie oder ein „*best supportive care*“-Konzept durchgeführt.

Eine adjuvante Radiochemotherapie, ebenfalls mit Cisplatin als *Radiosensitizer* sollte laut *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* dann erfolgen, wenn nach primär operativem, radikalem Therapiekonzept histologisch gesicherte Risikofaktoren vorliegen.

„High-risk“-Faktoren sind dabei Lymphknotenmetastasen, parametranne Infiltration und eine R1-Situation. Zu den „intermediate-Risk“-Faktoren zählen die Tumorgroße, Invasionstiefe des Tumors und lymphovaskuläre Invasion. Die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie besteht bei Vorliegen von einem „high-risk“ oder zwei „intermediate-risk“-Faktoren sowie ggf. Mitberücksichtigung weiterer individueller Faktoren (wie das Alter, *Grading* etc.) [1]. Ziel des operativen *Stagings* ist es jedoch, wie bereits beschrieben, diese Risiken vor einer operativen Therapie so weitreichend wie möglich (histologisch) auszuschließen.

Eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer anschließenden radikalen Hysterektomie wurde bislang nur in Einzelfällen und im Rahmen von Studien durchgeführt und wird derzeit nicht empfohlen [1, 26]. Laut *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* zeigen sich bei diesem Therapiekonzept keine Vorteile im Vergleich zur oben beschriebenen primären kombinierten Radiochemotherapie [1].

Häufige Langzeitfolgen der Radiatio sind Vaginalstenosen mit Verlust der Kohabitationsfähigkeit und Fistelbildungen (z.B. rektovaginal mit Stuhlabgang oder vesicovaginal mit Urinabgang über die Scheide bis hin zur Kloakenbildung) [27]. Über diese unerwünschten Wirkungen müssen die Patientinnen vor Beginn der Therapie gut aufgeklärt werden. Dabei sollte unbedingt die Verwendung von Dilatatoren und Cremes zur Vorbeugung einer Vaginalstenose zum Erhalt der Sexualfunktion diskutiert werden [4].

Darüber hinaus profitieren die Patientinnen oft von einer supportiven Therapie sowie von psychosozialer bzw. psychoonkologischer Beratung oder ggf. von einer palliativmedizinischen Betreuung [1]. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wie bei allen onkologischen Erkrankungen auch beim Zervixkarzinom essentiell. Auch sollten Patientinnen mit einem Zervixkarzinom rechtzeitig auf die Möglichkeit bzw. den Anspruch von Rehabilitationsmaßnahmen hingewiesen werden [1].

1.7 Nachsorge

Studien zeigten, dass die Nachsorgeuntersuchungen von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den ersten zwei bis drei Jahren nach Therapieende alle drei bis vier Monate, in den folgenden zwei Jahren halbjährlich und danach jährlich erfolgen sollten, da die meisten Rezidive (Frührezidive) nach 7–36 Monaten nach Therapieende auftreten [28].

Die Nachsorge kann ambulant bei niedergelassenen Gynäkolog*innen oder auf Wunsch der Patientin im Genitalkrebszentrum erfolgen. Zum üblichen Ablauf einer Nachsorgeuntersuchung gehören Anamnese und körperliche Untersuchung (inklusive Tastuntersuchung der Lymphknoten), Nierensonographie sowie die gynäkologische Untersuchung mit vaginaler Sonographie und Zytologie. Liegen bei der Patientin Symptome oder ein Rezidiv-Verdacht vor, können weitere Untersuchungen, wie Schnittbildgebungen (CT, MRT) oder eine histologische Sicherung erforderlich werden [4].

Eine routinemäßige Bestimmung von Tumormarkern wird laut *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* wegen fehlender Evidenz nicht empfohlen [1].

1.8 Ziele der Arbeit

Im Rahmen unseres eigenen Patientinnenkollektivs aus den Jahren 2006–2016 sollen folgende Fragestellungen nach statistischer Auswertung der erhobenen Daten diskutiert werden. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Evaluation des Stellenwerts der Bildgebung.

Fragestellungen:

1. Wie häufig sind **vermeidbare Risikofaktoren**, wie eine HPV-Infektion, Nikotinkonsum und eine fehlende Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?
2. Wie verteilen sich die **TNM-/FIGO-Stadien im Patientinnenkollektiv**, insbesondere in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung?

3. Evaluation des Stellenwerts der Bildgebung:

Da die FIGO-Klassifikation von 2018 erstmalig auch bildgebende Verfahren mit einbezieht, sollen in der untersuchten Kohorte die folgenden diagnostischen Möglichkeiten in Bezug auf deren diagnostische Genauigkeit verglichen werden.

- 3.1 Wie groß ist die Übereinstimmung des Stadiums FIGO IIB zwischen den präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren CT, MRT, der transvaginalen Sonographie sowie der klinischen Untersuchung und der endgültigen (postoperativen) Tumorausdehnung?
- 3.2 Wie groß ist die Übereinstimmung des Lymphknotenstatus in den bildgebenden Verfahren CT und MRT mit dem histologischen Befund des operativen Lymphknoten-*Stagings*?
- 3.3 Welches diagnostische Verfahren ist bezogen auf den Endbefund am genauesten und ist somit am ehesten für die Therapieentscheidung heranzuziehen?

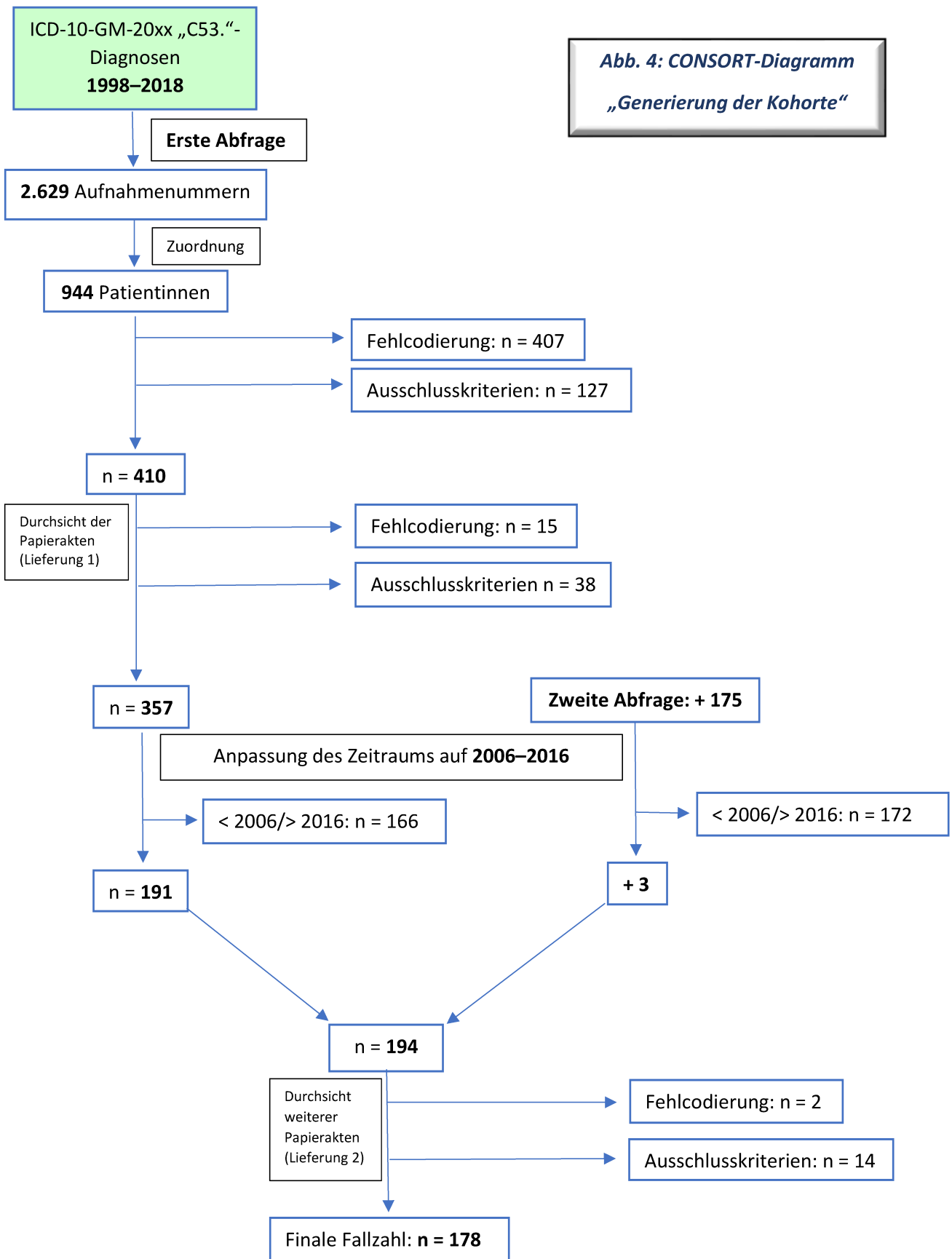
2. Material und Methoden

2.1 Vorgehen bei der Datenerhebung

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kohorte besteht letztendlich aus 178 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2016 an einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom erkrankten und in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf diagnostiziert und therapiert wurden. Im Folgenden werden die Generierung der Kohorte anhand des Consort-Diagramms (*Abb. 4*) sowie Ein- und Ausschlusskriterien (*Tab. 4*) beschrieben.

Die Generierung der Fallzahl erfolgte mithilfe zweier Datenbankabfragen über die ICD-Codierung der Patientinnen. Dafür wurden über die IT-Abteilung des Universitätsklinikums Düsseldorf alle Patientinnen mit der ICD-Codierung C53 gefiltert, die sich zwischen 1998 und 2018 in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf in Behandlung befanden. Später erfolgte die Anpassung des Erhebungszeitraums auf die Jahre 2006-2016, wie im Kapitel 2.2 „*Erhebungs-/Follow-up-Zeitraum*“ beschrieben.

Die Datenbankabfrage ergab 2.629 Aufnahmenummern von Patientinnen mit einer C53-Diagnose zwischen 1998 und 2018. Durch manuelle Eingabe der Aufnahmenummern in das Krankenhausinformationssystem im Programm CGM Medico ließen sich die Aufnahmenummern insgesamt 944 Patientinnen zuordnen. Es erfolgte die Pseudonymisierung der Patientinnen in aufsteigender Reihenfolge mit sicherer Verwahrung des Codierungsschlüssels in elektronischer Form in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf.



Ein-/Ausschlusskriterien

Es wurden konkrete Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die eine Vergleichbarkeit der Patientinnen innerhalb der Studie gewährleisten sollten.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom und einer Erstdiagnose im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2016, sofern das operative *Staging* und die Therapie in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf stattgefunden haben. Letztendlich erfüllten 178 Patientinnen alle Einschlusskriterien.

Eine Übersicht über alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in *Tabelle 5*.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Histologisch gesichertes Zervixkarzinom • Erstdiagnose im Zeitraum 01.01.2006–31.12.2016 • Die histologische Sicherung darf extern stattgefunden haben, auch mittels Konisation • Diagnostische Verfahren wie Abstriche, Bildgebung dürfen extern stattgefunden haben • Eine Radio-/Chemotherapie darf im Verlauf extern stattgefunden haben • Patientin entscheidet sich nach dem <i>Staging</i> gegen eine Therapie	• Non-invasive Vorstufe: zervikale intraepitheliale Neoplasie oder Carcinoma in situ (CIN/CIS) • Die <i>Staging</i>-Operation/die primäre Therapie haben extern stattgefunden • Erstmalige Vorstellung zur Zweitmeinung oder mit einem Rezidiv

Die primäre histologische Sicherung des Karzinoms durfte dabei auch extern erfolgt sein (z.B. mittels Probeexzision, Konisation oder Zervix-Abrasio), wenn die Patientin sich im Verlauf zum weiteren *Staging* bzw. zur Primärtherapie in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellte. Ergebnisse aus externen Untersuchungen wurden dabei in die Studie aufgenommen. Erfolgte bei einer Patientin das *Staging* in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf, sie entschied sich jedoch bei einem fortgeschrittenen Befund für eine heimatnahe Radiochemotherapie oder beispielsweise aufgrund des fortgeschrittenen Alters gegen eine Therapie, wurde sie ebenfalls in die Studie aufgenommen. Somit erhielten einige Patientinnen der Kohorte keine Therapie in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ausgeschlossen wurden dementsprechend Patientinnen, bei denen z.B. aufgrund einer Fehlcodierung kein histologisch gesichertes Zervixkarzinom, sondern beispielsweise eine non-invasive Vorstufe (CIN /CIS) vorlag sowie Patientinnen mit einer Erstdiagnose vor dem 01.01.2006 bzw. nach dem 31.12.2016.

Patientinnen, die bereits extern eine *Staging*-Operation oder eine ggf. primäre Radio-Chemotherapie erhalten haben und somit über eine Konisation hinaus voroperiert waren, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patientinnen nicht berücksichtigt, die sich nur im Rahmen einer Zweitmeinung oder erstmals mit einem Rezidiv in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellten. Hier wäre eine Vergleichbarkeit innerhalb der Kohorte nicht gewährleistet gewesen.

Es erfolgte eine Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für jede der 944 Patientinnen mittels Durchsicht der elektronischen Akte (sofern vorhanden) im CGM Medico. Insbesondere bei Patientinnen, die sich vor 2006 in Behandlung der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf befanden, waren in der Regel nur vereinzelt Dokumente wie Arztbriefe und Operationsberichte digital hinterlegt. Bei diesen Patientinnen ließen sich die Ein- und Ausschlusskriterien daher erst anwenden, nachdem die Papierakte im Verlauf angefordert und eingesehen wurde.

Bei dieser ersten Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 534 Patientinnen ausgeschlossen (*siehe auch CONSORT-Diagramm, Abb. 4*). Davon zeigte sich bei 407 Fällen eine Fehlcodierung, wobei in 393 dieser Fehlcodierungen eine non-invasive Vorstufe (CIN oder CIS) vorlag.

Denkbar wäre, dass in diesen Fällen eine Codierung bereits erfolgte, bevor ein endgültiger histologischer Befund der Gewebeprobe vorlag. Die übrigen 127 Fälle wurden ausgeschlossen, weil sie sich erstmals mit einem Rezidiv oder zur Einholung einer Zweitmeinung im Universitätsklinikum Düsseldorf vorstellten bzw. bereits extern voroperiert oder therapiert waren. Darüber hinaus lag bei einigen Patientinnen die Erstdiagnose vor dem Erhebungszeitraum (primär 1998) oder es lagen sonstige Gründe für den Ausschluss vor. Somit reduzierte sich die Fallzahl zunächst auf $n = 410$ (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Gründe für den Ausschluss aus der Studie

Grund für den Ausschluss aus der Studie	Häufigkeit
• Fehlcodierung/noninvasive Vorstufe	57,7 %
• Extern voroperiert/vorthapiert	7,1 %
• Erstvorstellung mit Rezidiv	4,8 %
• Erstvorstellung zur Zweitmeinung	4,7 %
• Erstdiagnose vor Erhebungszeitraum	25,2 %
• Sonstige Gründe	0,6 %

Daraufhin erfolgte zur geplanten Datenerhebung die Bestellung, Lieferung und Durchsicht der ersten Papierakten. Parallel wurden sämtliche Dokumente in der digitalen Akte des Krankenhausinformationssystems im Programm CGM Medico durchgesehen und die Daten, wie im folgenden Kapitel beschrieben, codiert in eine Exceltabelle eingetragen. Dabei wurden erneut 53 Patientinnen ausgeschlossen (Fallzahl $n = 357$).

Schließlich wurde der Erhebungszeitraum von 1998–2018 auf 2006–2016 angepasst. Die genauen Gründe hierfür finden sich im Kapitel 2.2 „Erhebungs-/Follow-up-Zeitraum“. Dabei wurden 166 der 357 Patientinnen ausgeschlossen, da ihre Erstdiagnose vor dem 01.01.2006 oder nach dem 31.12.2016 lag ($n = 191$).

Es erfolgte eine zweite Datenbankabfrage von C53-Diagnosen der Jahre 1998–2018 und ergab über die bereits bekannten Patientinnen hinaus 175 zuvor nicht identifizierte Frauen für diesen Zeitraum. Durch die Anpassung des Erhebungszeitraums auf 2006–2016 wurden jedoch 172 dieser Patientinnen sogleich ausgeschlossen, da die Diagnose vor dem 01.01.2006 oder nach dem 31.12.2016 lag. Lediglich drei Fälle kamen somit durch die erneute Datenbankabfrage zur Patientenkohorte hinzu ($n = 194$).

Wie bereits beschrieben, erfolgte der Ausschluss einiger Fälle erst im weiteren Verlauf bei Durchsicht der entsprechenden Papierakten. In diesem Prozess wurden weitere 16 Patientinnen identifiziert, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Schließlich ergab sich somit eine finale Fallzahl von $n = 178$ Patientinnen für den Zeitraum 2006–2016, die alle Einschlusskriterien erfüllten.

2.2 Erhebungs-/Follow-up-Zeitraum

Zu Beginn der Studie war der Erhebungszeitraum der Kohorte auf den 01.01.1998 bis 31.12.2018 festgelegt worden, also insgesamt 21 Jahre. Dieser wurde jedoch im Verlauf angepasst und der Zeitraum auf den 01.01.2006 bis 31.12.2016, also insgesamt elf Jahre, beschränkt.

Der Hauptgrund für die Anpassung des Enddatums des Erhebungszeitraums vom 31.12.2018 auf den 31.12.2016 war ein zu kurzer *Follow-up*-Zeitraum, vor allem für Patientinnen, die ihre Erstdiagnose erst Ende 2018 erhielten und deren Therapie sich bis ins Jahr 2019 zog. Um eine validere Aussage über das *Outcome* der Patientinnen, insbesondere in Bezug auf Frührezidive treffen zu können, sollte der *Follow-up*-Zeitraum mindestens zwei abgeschlossene Jahre betragen. Der *Cut-off*-Wert für den *Follow-up*-Zeitraum wurde auf 08/2020 gesetzt womit sich schließlich – je nach Datum der Erstdiagnose – ein *Follow-up*-Zeitraum von ca. 3,5 bis 14,5 Jahren ergab.

Die Anpassung des Startdatums des Erhebungszeitraums vom 01.01.1998 auf den 01.01.2006 beruhte primär auf der fehlenden Verfügbarkeit sowie fehlender Vollständigkeit der Akten zwischen 1998 und 2006 sowie dem vermehrten Einsatz des Programms Compu Group Medical (CGM) Medico ab dem Jahr 2006. Bei den Papierakten, die für die Datenerhebung angefordert und bearbeitet wurden, und den elektronischen Akten zeigte sich ab diesem Zeitraum somit ein deutlicher Zugewinn von Informationen und damit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patientinnen der Studie.

Da sich die Anpassung des Erhebungszeitraums erst im Laufe der Datenerhebung ergab, beziehen sich die anfänglichen Fallzahlen noch auf den Zeitraum 1998–2018.

2.3 Erhobene Daten und Codierung

Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte die Ausarbeitung einer Exceltabelle, die alle relevanten Parameter der Bereiche „Allgemeine Angaben zur Patientin“, „Anamnese“, „Diagnostik“, „histologischer Endbefund“, „Tumorstadium“, „Therapie“, „Betreuung durch die Palliativmedizin“, „Rezidive“ und „Outcome“ beinhaltet. Zusätzlich wurden alle Daten mithilfe einer Codierungsliste verschlüsselt und im Verlauf numerisch in die oben genannte Exceltabelle eingetragen. Insgesamt wurden 210 Variablen für jede der 178 Patientinnen festgelegt, welche im Folgenden beschrieben werden.

Allgemeine Angaben und Anamnese

Zu den „allgemeinen Angaben“, die im Rahmen der Studie erhoben wurden, zählen das Alter der Patientin bei Erstdiagnose mit Zuteilung zu einem Alters-Cluster (in 5 Jahres-Intervallen), Monat und Jahr der Erstdiagnose sowie die genaue ICD-Codierung. Darüber hinaus wurde vermerkt, ob die Erstdiagnose im Sinne einer histologischen Sicherung des Zervixkarzinoms in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf oder extern erfolgte. Bei externer histologischer Sicherung wurde zudem erhoben, ob diese im Ausland durchgeführt wurde.

Die Anzahl gynäkologischer Fälle (ambulant und stationär) sowie die Anzahl der stationären Aufnahmen (einschließlich stationärer Aufnahmen durch die Kliniken der Strahlentherapie und Palliativmedizin) wurden über das Computersystem Medico erhoben, ebenso wie der erste und letzte Kontakt zur Frauenklinik und der Zeitpunkt der letzten Information über das *Outcome* der Patientin. Zurückliegende Behandlungsanlässe ohne Zusammenhang zum Zervixkarzinom wurden dabei nicht erfasst. Darüber hinaus gibt es einen Vermerk darüber, ob im Verlauf der Behandlung ein *Tumorboardprotokoll* im Rahmen einer Tumorkonferenz in der Akte hinterlegt wurde.

Der Bereich „Anamnese“ deckt Daten zum Behandlungsanlass, *Lifestyle* und Risikofaktoren, Vorerkrankungen und die geburtshilfliche Anamnese ab.

Beim Behandlungsanlass wurden die zwei Hauptgründe für die Vorstellung in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf dokumentiert.

Zu den Punkten *Lifestyle* und Risikofaktoren wurden die folgenden Parameter erhoben, sofern diese in der Akte dokumentiert waren: Der Nikotinkonsum mit Angabe der *Packyears* und dem

Zigarettenkonsum pro Tag, der Alkoholkonsum, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI), der Zeitpunkt der Menarche und ggf. der Menopause, der Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung sowie die (aktuelle) Verhütungsmethode und der Familienstand. Eine Aussage zu sportlicher Aktivität entfällt bei fehlenden Angaben in den Akten.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden allgemeine Vorerkrankungen bei Erstdiagnose nicht einzeln erfasst. Stattdessen erfolgte eine Gruppierung mit Abstufung der Schwere von Vorerkrankungen. Immunsupprimierende und infektiöse Erkrankungen hingegen wurden aufgrund der besonderen Relevanz einzeln dokumentiert.

Darüber hinaus wurde erfasst, ob eine Patientin bereits abdominell offen oder laparoskopisch voroperiert war, ob in der Vergangenheit eine Bestrahlung stattgefunden hat und ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weitere maligne oder benigne Tumore vorlagen und wenn ja, welche.

Bei der geburtshilflichen Anamnese wurde, soweit möglich, bei jeder Patientin die Anzahl bisheriger Schwangerschaften (Gravida) sowie ausgetragener Schwangerschaften (Para), die Anzahl der Geburtsmodi „spontan“ bzw. „Sectio caesarea“ und die Anzahl von Schwangerschaftsabbrüchen, Aborten oder extrauterinen Graviditäten dokumentiert. Bei Patientinnen, die die Diagnose des Zervixkarzinoms im Rahmen einer Schwangerschaft erhielten, wurde die Schwangerschaftswoche (SSW) bei Erstdiagnose hinterlegt; ebenso wie die Information, ob ein Schwangerschaftsabbruch im Rahmen der onkologischen Therapie der Patientin notwendig bzw. gewünscht war oder ob die Schwangerschaft ausgetragen werden konnte. Darüber hinaus wurde erhoben, ob zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch ein Kinderwunsch bestand und ob sich dieser (bei organerhaltendem therapeutischem Vorgehen) später erfüllt hat.

Diagnostik

Der Bereich Diagnostik des Zervixkarzinoms lässt sich unterteilen in die „primäre zytologische und histologische Diagnostik“, „laborchemische Befunde“, „bildgebende Verfahren“, „Untersuchungen im Rahmen einer Narkose“, den „klinischen Befund“ sowie das „operative Lymphknoten-*Staging*“.

Bei jeder der folgenden zytologischen und histologischen Untersuchungsmethoden wurde zunächst erhoben, ob diese durchgeführt wurde und wenn ja, ob dies extern oder in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf erfolgt ist. Darüber hinaus

wurde der zytologische bzw. histologische Befund verschlüsselt. Zu den Untersuchungsmethoden zählen der PAP-Abstrich, der HPV-Abstrich, die Probeexzision, die Zervixabrasio und die Konisation. Im Rahmen der Konisation wurden außerdem der im histologischen Befund angegebene Tumordurchmesser und die Infiltrationstiefe erhoben, ebenso wie *Grading* (G), Invasion von Venen (V), Perineuralscheiden (Pn) und Lymphgefäßen (L) sowie der Resektionsstatus (R).

Laborchemische Parameter, die im Rahmen der Studie erhoben wurden, waren die Tumormarker CEA, SCC, CA 125 und die Neuronenspezifische Enolase (NSE) sowie der Hämoglobinwert (Hb) prä- und postoperativ, bzw. der Hämoglobinwert bei Aufnahme, wenn keine operative Therapie stattfand.

Bei den folgenden bildgebenden Verfahren wurde zunächst dokumentiert, ob eine Untersuchung stattgefunden hat bzw. ob eine Untersuchung zwar geplant, aber nicht durchführbar war und ob die Untersuchung ein unauffälliges oder ein auffälliges Ergebnis in Bezug auf das Zervixkarzinom und eventuell begleitende Komplikationen aufwies. Das Untersuchungsergebnis wurde numerisch verschlüsselt. Zu den erhobenen bildgebenden Verfahren zählen die transvaginale Sonographie, die Sonographie der Nieren zum Nachweis eines Harnstaus, die Computertomographie mit Befundung des Lokalbefundes, von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasierung, die MRT mit Befundung des Lokalbefundes und von Lymphknotenmetastasen sowie in Einzelfällen die MRT-Untersuchung des Schädels, Röntgenbilder des Thorax, die Sonographie der Leber und ggf. eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Nachweis von Fernmetastasen. Die Codierung der Lokalbefunde wurde zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Endbefund an die Stadieneinteilung nach FIGO angelehnt und zur Vereinfachung bei der statistischen Auswertung in übergeordnet „IA und IB“ mit den Untergruppierungen „IA1 und IA2“ verschlüsselt.

Im Rahmen einer erweiterten Diagnostik erfolgten neben der Narkoseuntersuchung häufig eine Zystoskopie und Rektoskopie sowie gelegentlich eine Hysteroskopie. Diese Untersuchungen und Befunde wurden im Rahmen der Studie ebenfalls erhoben.

Die klinische Ausdehnung des Tumors im Bereich der Zervix, ein Übergang auf die Vagina (mit Angabe der befallenen Vaginaldrittel), ein Befall der Parametrien und der Beckenwand (jeweils mit Seitenangaben) sowie der Beckenorgane (Harnblase und Rektum) wurden jeweils vermerkt. Zudem wurde erhoben, ob es klinisch einen Anhalt für Harnstau (z.B. Flankenschmerzen, Miktionsbeschwerden), Lymphknotenbefall (z.B. Beinschmerzen bei Befall der pelvinen Lymphknoten mit Kompression des Nervus obturatorius, Lymphödeme) oder Fernmetastasierung (z.B. Dyspnoe)

gab. Das sich daraus ergebende klinische FIGO-Stadium, inklusive Narkoseuntersuchung, Zysto- und Rektoskopie wurde gesondert vom endgültigen Tumorstadium dokumentiert.

Im Rahmen der Erfassung des Lymphknoten-*Stagings* wurde zunächst erhoben, ob dieses bei der entsprechenden Patientin stattgefunden hat und welche Lymphknotenstationen dabei entfernt wurden. Neben der Anzahl der befallenen und der insgesamt entnommenen Lymphknoten wurde vermerkt, ob intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung oder eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung stattfanden und ob sich die dabei untersuchten Lymphknoten tumorpositiv oder tumorfrei darstellten.

Auch ein mögliches Lymphknoten- oder Tumor-*Debulking* als individuelles Vorgehen bei großer Tumorlast vor einer Radiochemotherapie wurden ebenso wie die Durchführung einer Douglas-Spülzytologie mit entsprechendem Ergebnis erfasst.

Histologischer Endbefund und Tumorstadium

Bei der Datenerhebung wurde berücksichtigt, ob es sich um einen histologisch (pT, pN, pM) oder einen klinisch (cT, cN, cM) erhobenen Befund handelte.

Nach erfolgter Operation wurden der histologische Endbefund sowie das endgültige FIGO- und TNM-Stadium erfasst. Zur Übersicht findet sich eine Tabelle mit der Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms im Anhang.

Zur Histologie des Hauptpräparats, bei dem es sich in der Regel um ein Hysterektomie-Präparat handelte, wurden die folgenden Punkte erfasst: Der histologisch nachgewiesene Tumortyp, zum Beispiel Plattenepithel- oder Adenokarzinom (ggf. mit Subtypisierung, z.B. verhornendes oder nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom), die Tumorlokalisation nach FIGO-Stadium, der Tumordurchmesser, die Infiltrationstiefe, das *Grading*, die Resektionsränder, eine mögliche Lymphgefäß-/Perineuralscheiden- oder Gefäßinvasion und der Nachweis von Mikrometastasen im Hauptpräparat.

Wurde eine Metastase im Rahmen einer Operation oder Punktion histologisch nachgewiesen, wurde dies mit Angabe des betroffenen Organs, des *Gradings* sowie der maximalen (max.) Metastasengröße und des Resektionsstatus angegeben.

Therapie

Im Rahmen der Erhebung von Daten im Bereich „Therapie“ wurde zunächst das primäre Therapiekonzept erfasst. Dabei wurde vermerkt, wenn eine Therapieform zwar empfohlen wurde, aber von der Patientin abgelehnt wurde bzw. nicht durchführbar war.

Daten, die im Rahmen einer Operation erhoben wurden, waren das „Datum der Operation“, die „Operationsdauer“, eine verschlüsselte Angabe der „Hauptoperateurin“ bzw. des „Hauptoperateurs“, ob die Operation „laparoskopisch, offen, von vaginal oder roboterassistiert“ erfolgte sowie die genaue „Operations-Technik“, ggf. mit Piver-Klassifikation. Fand eine Adnexektomie bzw. Salpingektomie oder eine Ovariopexie statt, wurde dies angegeben. Auch intra- oder postoperativ benötigte Erythrozytenkonzentrate, die Liegedauer ab dem ersten postoperativen Tag und akute wie langfristige Komplikationen der Operation wurden erhoben.

Hat bei einer Patientin eine Strahlentherapie stattgefunden, wurde zunächst vermerkt, ob diese in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Düsseldorf oder einer externen Strahlenklinik durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden die bestrahlte Region und die Gesamtstrahlendosis in Gy dokumentiert und ob darüber hinaus eine Bestrahlung im Sinne eines Boosts oder einer Brachytherapie stattfand sowie das Ausmaß akuter Beschwerden bzw. langfristiger Komplikationen der Radio- und/oder Chemotherapie. Da bei den meisten Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie stattfand und eine klare Trennung zwischen unerwünschten Wirkungen der beiden Therapieformen - vor allem retrospektiv - häufig nicht möglich war, wurden die Beschwerden und Komplikationen für die Radio-/Chemotherapie zusammengefasst.

Darüber hinaus wurde erhoben, ob im Rahmen der Radio(chemo)therapie eine Portanlage in der Universitätsklinik Düsseldorf erfolgte und wie viele Zyklen welches Chemotherapeutikums in welchen Abständen verabreicht wurde. Auch wurde hinterlegt, ob eine Chemotherapie vorzeitig abgebrochen, in der Dosis reduziert oder auf ein anderes Chemotherapeutikum umgestellt werden musste und wenn ja, aus welchem Grund.

Palliativmedizin, Rezidive und Outcome

Im letzten Abschnitt „Palliativmedizin, Rezidive und *Outcome*“ wurde zunächst erfasst, ob im Rahmen der interdisziplinären Behandlung in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des

Universitätsklinikums Düsseldorf auch eine palliativmedizinische Versorgung der Patientin stattgefunden hat.

Ob im weiteren Verlauf ein Rezidiv oder ein Progress der Erkrankung aufgetreten ist, wurde ebenso dokumentiert wie die Anzahl, der Zeitpunkt und das Therapiekonzept aufgetretener Rezidive.

Im Rahmen des letztendlichen *Outcomes* wurde bei verstorbenen Patientinnen, sofern bekannt, das Todesdatum dokumentiert, ebenso wie die Angabe, ob es sich um einen krankheitsspezifischen oder einen krankheitsunabhängigen Tod handelte und auf welche Weise das *Outcome* erhoben wurde.

2.4 Patientinnen-Anschreiben und Outcome-Erhebung

Die Erhebung des *Outcomes* setzte sich, je nach Erreichbarkeit der Patientinnen, aus den folgenden Komponenten zusammen, wobei als Enddatum für das *Follow-up* der 01.08.2020 festgelegt wurde.

Im Rahmen der Datenerhebung konnten bereits bei einigen Patientinnen, die sich z. B. zur Nachsorge weiterhin regelmäßig im Genitalkrebszentrum der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellten, oder deren Todesdatum im Krankenhausinformationssystem CGM Medico hinterlegt wurde, Informationen zum *Outcome* gewonnen werden. Bei den meisten Patientinnen mit einer Erstdiagnose ab 2011 fand im Rahmen der Qualitätssicherung des Genitalkrebszentrums der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf, unabhängig von dieser Studie, zudem eine jährliche Erhebung des *Follow-ups* statt.

Des Weiteren erhielten alle Patientinnen, die laut einem Vermerk im Genitalkrebszentrum bzw. im Krankenhausinformationssystem CGM Medico nicht verstorben waren, postalisch ein Anschreiben mit einer Patienteninformation (Erklärungen zu Ablauf, Zielen, Nutzen und Datenschutz der Studie) sowie eine Einverständniserklärung mit Rücksendeumschlag. Die Einverständniserklärung beinhaltete die Einwilligung für eine telefonische Kontaktaufnahme mit der Patientin bzw. deren Haus- und Frauenärzt*innen. Dieses Vorgehen wurde durch ein positives Ethikvotum bestätigt (siehe Kapitel 2.7 „Aktenzeichen des Ethikvotums“).

Insgesamt 53 Patientinnen konnte kein Anschreiben zugesendet werden, da sie entweder verstorben waren oder eine Anschrift im System der Universitätsklinik Düsseldorf nicht angegeben war (z.B. bei Patientinnen, die sich aus dem Ausland zur Therapie vorstellten).

An 125 der 178 Patientinnen hingegen wurden eine Patientinnen-Information und Einverständniserklärung versandt. Leider war eine Zustellung bei 35 der 125 Frauen nicht möglich, da die im System hinterlegte Adresse nicht mehr aktuell war. Folglich mussten diese entweder verzogen oder verstorben sein. 24 Patientinnen schickten die unterschriebene Einverständniserklärung zur telefonischen Kontaktaufnahme mit der Patientin bzw. deren Haus- und Frauenärzt*innen zurück. In einem Fall kam die Rückmeldung einer verstorbenen Patientin von ihrem Ehemann. Von 65 Patientinnen erhielten wir leider trotz anzunehmender korrekter Adresse keine Rückmeldung.

Alle Patientinnen, die ihre unterschriebene Einverständniserklärung zurücksandten, wurden im Verlauf telefonisch kontaktiert, um unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie, Befinden und mögliche Rezidive abzufragen. Waren die Patientinnen hingegen nicht erreichbar, wurden entsprechend der Einverständniserklärung die Haus- und Frauenärzt*innen kontaktiert.

Auch wurden bei sicher verstorbenen Patientinnen die Haus- und Frauenärzt*innen telefonisch kontaktiert, um das Todesdatum, die Todesursache (krankheitsspezifisch oder nicht) und zuvor aufgetretene Rezidive abzufragen. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls von der Ethikkommission mit einem positiven Ethikvotum genehmigt. An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass den Haus- und Frauenärzt*innen leider häufig sehr wenige oder keine Informationen zum *Follow-Up/Outcome* vorlagen.

Schließlich erfolgte bei allen Patientinnen mit fehlendem *Outcome*, die nicht nachweislich verstorben waren und mit Wohnsitz in Deutschland, eine Abfrage über die „zentrale einfache Melderegisterauskunft“ (ZEMA) (n = 82). Diese Abfrage ergab 52 lebende und 17 verstorbene Patientinnen. Bei 13 Frauen war auch mittels ZEMA keine Information zu gewinnen, beispielsweise weil diese verzogen waren oder eine Auskunft aus „tatsächlichen oder rechtlichen Gründen nicht möglich“ war. Bei den laut ZEMA verstorbenen Patientinnen wurden ebenfalls die Haus- und Frauenärzt*innen wie oben beschrieben kontaktiert.

2.5 Auswertung der erhobenen Daten

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogramms *Superior Performing Software System* (SPSS). Zur Nutzung lag eine Lizenz über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor.

Zunächst wurde in dem Statistikprogramm SPSS ein *Sheet* mit 210 Variablen der 178 Patientinnen erstellt und der Datensatz wurde aus der oben genannten Exceltabelle in SPSS (bereits numerisch codiert) transferiert. Entsprechend wurde für jede Variable das Maß (Intervall-/Ordinal-/oder Nominalskala), eine Codierung für fehlende Werte und die Dezimalstellen angepasst.

Es erfolgte eine Auswertung von Häufigkeitsverteilungen und Lageparametern mit graphischen Darstellungen zu den erhobenen Parametern des Datensatzes.

Für Statistische Tests, die über eine deskriptive Statistik hinausgingen, wurde die Statistikberatung „punkt.05-Statistik“, die in Kooperation mit der *Medical Research School Düsseldorf* steht, hinzugezogen.

Statistische Tests, die bei der Datenauswertung angewandt wurden, waren der „*Chi-Quadrat-Test nach Pearson*“ zum Vergleich von Häufigkeitsverteilungen und dem Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs zwischen zwei kategorialen Variablen, das Effektstärkenmaß „*Cramers V*“, die „*Spearman-Rangkorrelation*“ zum Nachweis eines monoton steigenden oder fallenden Zusammenhangs zweier Variablen, das Übereinstimmungsmaß „*Cohens kappa*“ sowie die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert. Zudem wurde eine Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten von Frührezidiven erstellt.

Alle Graphiken und Tabellen, die nicht explizit anderweitig beschriftet sind, wurden von der Autorin dieser Dissertationsschrift erstellt.

Darüber hinaus wurde bei der Literaturrecherche zur Verwaltung der Literatur das Programm „*Citavi*“ über eine Lizenz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet.

2.6 Aktenzeichen des Ethikvotums

Es liegt für die Studie ein positives Ethikvotum der Ethik-Kommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor. Die Studiennummer lautet 2018-277-ProspDEuA.

3. Ergebnisse

Die im Rahmen dieser Studie untersuchte Kohorte setzt sich zusammen aus 178 Patientinnen, die im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 31.12.2016 an einem histologisch gesicherten Zervixkarzinom erkrankten und in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf diagnostiziert und/oder therapiert wurden. Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien werden im Kapitel 2.1 „Kohorte, Ein- und Ausschlusskriterien“ erläutert.

3.1 Lifestyle- und Risikofaktoren

Im Folgenden werden die Häufigkeiten von Risikofaktoren des Zervixkarzinoms und *Lifestyle*-Gewohnheiten der Patientinnen in dieser Kohorte beschrieben. Ausgeführt werden die Infektion mit HPV, der Zeitpunkt der letzten gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung, Nikotin- und Alkoholkonsum, eine Immunsuppression/Infektion/ein Zweitmalignom, sonstige Vorerkrankungen oder Voroperationen, verwendete Verhütungsmethoden und die geburtshilfliche Anamnese.

1. Infektion mit HPV:

Ein Abstrich auf humane Papillomviren (HPV-Abstrich) war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 112 der 178 Patientinnen (62,9 %) mit Sicherheit erfolgt und dokumentiert. 95,2 % der getesteten Patientinnen waren positiv auf humane Papillomviren aus der *high-risk*-Gruppe, was Abb. 5 verdeutlicht. Drei dieser Patientinnen waren dabei nicht nur *high-risk*-, sondern auch *low-risk*-positiv. Eine alleinige Positivität auf *low-risk*-Formen ließ sich nicht nachweisen. In drei Fällen (2,9 %) war ein HPV-Abstrich mit negativem Ergebnis erst nach einer extern durchgeführten Konisation durchgeführt worden und zwei weitere Frauen (1,9 %) wiesen bereits primär einen negativen HPV-Abstrich auf.

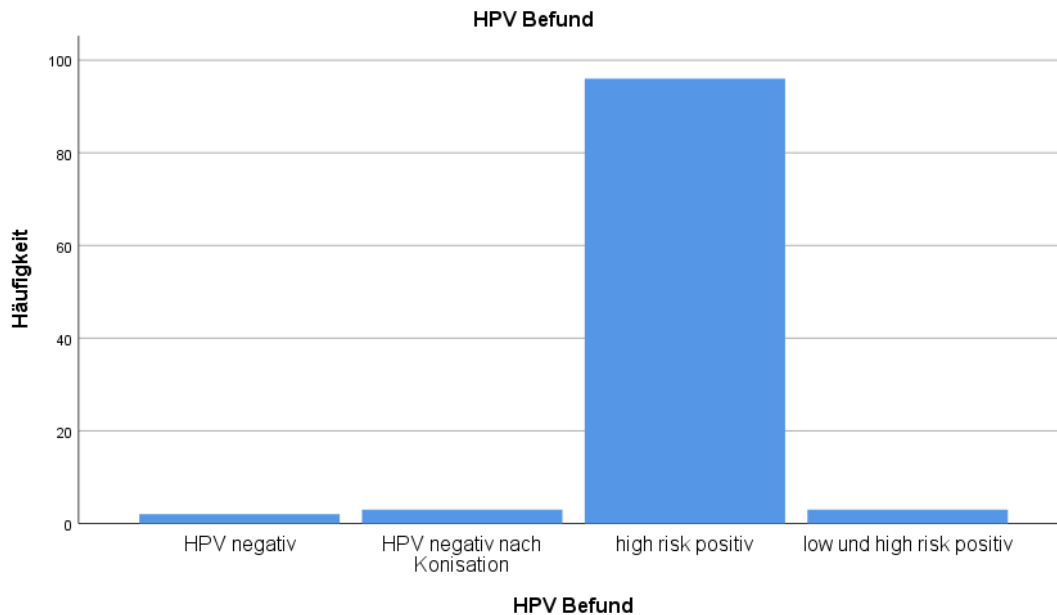


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der HPV-Befunde bei Erstdiagnose (n = 112)

2. Zeitpunkt der letzten gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung

Die letzte Vorsorgeuntersuchung (mittels Pap-Abstrich) war, wie in Abb. 6 dargestellt, bei 77 der Patientinnen (43,3 %) im Laufe des letzten Jahres durchgeführt worden, n = 16 Frauen (9,0 %) waren zuletzt vor 2–4 Jahren, n = 12 (6,7 %) vor 5–9 Jahren, n = 15 vor 10–19 Jahren (8,4 %) und n = 9 (5,1 %) vor 20–40 Jahren bei der Vorsorge. 6 Patientinnen (3,4 %) gaben darüber hinaus an, noch nie einen Gynäkologen oder eine Gynäkologin aufgesucht zu haben und in 43 Fällen (24,2 %) war eine Angabe zum Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung nicht in den Akten hinterlegt worden.

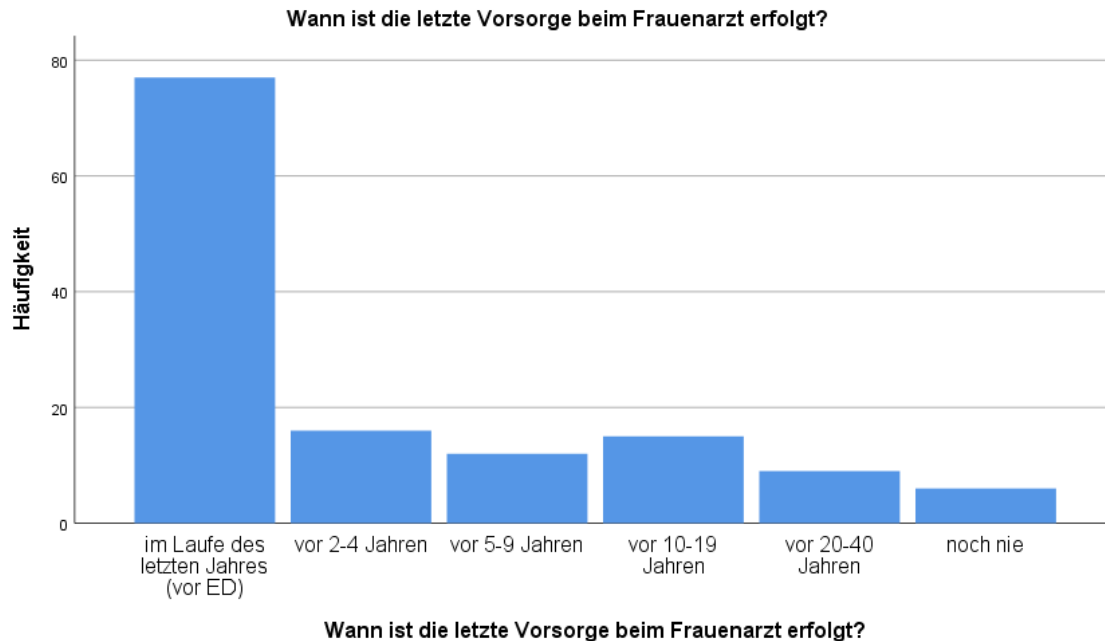


Abb. 6: Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung (Pap-Abstrich) (n = 135)

Tabelle 7 zeigt einen signifikanten moderaten Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung und dem FIGO-Stadium ($\chi^2 (35) = 71,92$, $p < 0,001$, *Cramers V* = 0,33). Je länger die letzte Vorsorgeuntersuchung zurücklag, desto höher war das Tumorstadium bei Erstdiagnose.

80,5 % der Patientinnen, die laut eigenen Angaben im Laufe des letzten Jahres vor Erstdiagnose bei der Vorsorgeuntersuchung waren, hatten ein lokal begrenztes Tumorstadium (FIGO IA/IB), bei 9,1 % lag ein Stadium IIB, bei 1,3 % ein Stadium IVA und bei 9,1 % ein IVB vor.

Bei Patientinnen, die zuletzt zwei bis vier Jahre vor Erstdiagnose an der Vorsorgeuntersuchung teilnahmen, lag der Anteil von Patientinnen mit einem Stadium IVB hingegen bei 18,8 %. Lag die letzte Untersuchung fünf bis 20 Jahre zurück, waren bereits 33,3–41,7 % der Patientinnen bei Erstdiagnose metastasiert. Frauen, die bislang noch nie bei einem Gynäkologen/einer Gynäkologin vorstellig waren, waren bei Erstdiagnose zu 66,7 % im Stadium IVB.

Tabelle 7: FIGO-Stadium in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung

Letzte Vorsorge:		< 1 Jahre	vor 2-4 Jahren	vor 5-9 Jahren	vor 10-19 Jahren	vor 20-40 Jahren	noch nie
FIGO IA	n = 25	27,3 %	-	16,7 %	13,3 %	-	-
FIGO IB	n = 57	53,2 %	50,0 %	33,3 %	13,3 %	11,1 %	16,7 %
FIGO IIA	n = 1	-	6,3 %	-	-	-	-
FIGO IIB	n = 14	9,1 %	12,5 %	-	13,3 %	22,2 %	16,7 %
FIGO IIIA	n = 2	-	-	-	6,7 %	11,1 %	-
FIGO IIIB	n = 6	-	6,3 %	8,3 %	13,3 %	22,2 %	-
FIGO IVA	n = 4	1,3 %	6,3 %	-	6,7 %	11,1 %	-
FIGO IVB	n = 26	9,1 %	18,8 %	41,7 %	33,3 %	22,2 %	66,7 %

3. Nikotin- und Alkoholkonsum:

Bei 73 der 178 Patientinnen (41,0 %) ist im Rahmen der Anamneseerhebung ein regelmäßiger oder gelegentlicher Nikotinabusus vermerkt. 84 der Frauen (47,2 %) gaben hingegen an nicht zu rauchen und bei 21 Patientinnen (11,8 %) war aufgrund der Datenlage keine Aussage über den Nikotinkonsum zu treffen. Bei Patientinnen, die einen Nikotinkonsum angegeben haben, lag der durchschnittliche Konsum bei 17 Zigaretten pro Tag (Median: 15 Zigaretten/Tag, Max.: 50 Zigaretten/Tag). Bei Patientinnen, bei denen die *Packyears* angegeben waren, lag der durchschnittliche Konsum bei 34,94 *Packyears* (Median: 24,5 *Packyears*, Max.: 100 *Packyears*).

Darüber hinaus war ein Alkoholkonsum bei 10 der 178 Patientinnen (5,6 %) als regelmäßig und bei 57 (32,0 %) als gelegentlich vermerkt. 77 der Frauen (43,3 %) gaben im Rahmen der Anamnese hingegen an keinen Alkohol zu trinken und bei 34 Patientinnen (18,5 %) lag keine Angabe diesbezüglich vor.

4. Immunsuppression/Infektion/Zweitmalignom:

Eine Immunsuppression war bei 9,2 % der Patientinnen (n = 16) zur Zeit der Erstdiagnose bekannt. Bei n = 8 dieser Patientinnen lag ein Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) vor. Die übrigen acht Patientinnen litten unter Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, chronischer Pankreatitis, rheumatoider Arthritis, Neurodermitis, einer HIV-Infektion mit hoher Viruslast oder nahmen Immunsuppressiva ein.

12 Patientinnen gaben bei Erstdiagnose eine der folgenden bestehenden Infektionskrankheiten an: Vier Patientinnen mit HIV, sechs Patientinnen mit Feigwarzen (*Condylomata acuminata*), eine Patientin mit Herpes genitalis und eine mit einer genitalen Mykose.

Bei sechs Patientinnen lag neben dem Zervixkarzinom ein simultanes Zweitmalignom vor (Tab. 8).

Tabelle 8: simultanes Zweitmalignom

Lokalisation des Zweitmalignoms	Häufigkeit
• Vulvakarzinom	n = 2
• Analkarzinom	n = 1
• Sigmakarzinom	n = 1
• Bronchialkarzinom	n = 1
• Basaliom	n = 1

Drei Patientinnen waren zudem bereits in der Vergangenheit an einem Karzinom erkrankt (Malignes Melanom, Mamma-Karzinom, Leukämie). Nur eine Patientin wies eine positive Strahlenanamnese bei Zustand nach Mammakarzinom auf.

5. Sonstige Vorerkrankungen/Voroperationen:

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lagen zudem bei 73 Patientinnen (41,0 %) leichte bis mäßige Vorerkrankungen (wie z.B. eine benigne essentielle Hypertonie) und bei 21 Patientinnen (11,8 %) schwere Vorerkrankungen (wie z.B. symptomatische arterielle Verschlusskrankheiten). Zwei Patientinnen (1,1 %) wurden als multimorbide eingestuft. In den übrigen 82 Fällen (46,1 %) waren keine Vorerkrankungen bekannt.

Abdominell voroperiert waren bereits 82 der Patientinnen (46,1 %). Dabei waren n = 29 Frauen offen, n = 21 laparoskopisch und n = 5 sowohl offen als auch laparoskopisch operiert worden. In 27 Fällen ließ sich nicht zuordnen, in welcher Form die Voroperation stattgefunden hatte.

Der BMI-Wert lässt sich bei 168 der Patientinnen der Kohorte berechnen und liegt durchschnittlich bei 25,21 Kilogramm pro Quadratmeter (kg/m^2), wobei der Median 23,8 kg/m^2 beträgt. 69 der

Patientinnen waren mit einem BMI von 25 kg/m² oder mehr übergewichtig (max.: 50,8 kg/m²) und acht Frauen mit einem BMI von weniger als 18,5 kg/m² untergewichtig (min.: 14,5 kg/m²).

6. Verhütungsmethode:

Verhütungsmethoden wurden im Anamnesebogen nicht regelhaft erfasst. Bei 43 Patientinnen (24,2 %) war die Verhütungsmethode bekannt und verteilt sich auf die in *Tabelle 9* angegebenen Methoden.

Tabelle 9: Verhütungsmethoden (bei 43 von 178 Patientinnen bekannt)

Verhütungsmethode	Häufigkeit
• Orale Kontrazeptiva	53,0 %
• Tubenligatur	18,6 %
• Keine Verhütung	14,0 %
• Hormonspirale	7,0 %
• Kondom	2,3 %
• sonstige	5,1 %

7. Geburtshilfliche Anamnese

In *Tabelle 10* sieht man, dass 132 der 178 Patientinnen (74,1 %) vor oder während ihrer Erstdiagnose mindestens einmal schwanger waren, 37 Patientinnen (20,8 %) hingegen waren zuvor nicht schwanger gewesen und bei neun Patientinnen (5,1 %) war keine Aussage über die geburtshilfliche Anamnese zu treffen. 51 Patientinnen (28,7 %) hatten bis zum Datum der Erstdiagnose noch kein Kind geboren. Eine Multiparität (Geburt von mind. drei Kindern) lag bei 31 der Patientinnen (17,5 %) vor (max.: 11 Kinder). Im Durchschnitt waren alle Patientinnen, die vor der Erstdiagnose mindestens einmal schwanger gewesen waren, 2,69-mal schwanger (Median: 2 Schwangerschaften, max.: 12 Schwangerschaften) und 2,11 Schwangerschaften wurden durchschnittlich ausgetragen (Median: 2 Schwangerschaften, max.: 11 Schwangerschaften). 1,69 der Schwangerschaften wurden dabei durch eine spontane oder vaginal-operative Geburt entbunden.

Tabelle 10: Geburtshilfliche Anamnese

Geburtshilfliche Anamnese	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Nulligravida	n = 37	20,8 %
• Nullipara	n = 51	28,7 %
• X-Para	n = 132	74,2 %
• Parität unklar	n = 9	5,1 %
• Z.n. Abort	n = 28	15,7 %
• Z.n. Interruptio	n = 14	7,9 %
• Extrauterin gravidität	n = 3	1,7 %
• Keine Angaben	n = 9	5,1 %

Bei 15 der Patientinnen (8,4 %) hat zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch ein sicherer Kinderwunsch und bei 3 Patientinnen (1,7 %) ein möglicher Kinderwunsch vorgelegen, welcher sich nur bei insgesamt zwei der Patientinnen im Verlauf erfüllte. Bei 98 Patientinnen (55,1 %) lag zum Zeitpunkt der Diagnose kein Kinderwunsch mehr vor und in 60 Fällen (33,7 %) konnte aus den vorliegenden Unterlagen keine genaue Aussage darüber getroffen werden, ob die Familienplanung bereits abgeschlossen war oder nicht.

Drei Patientinnen der Kohorte erhielten die Diagnose des Zervixkarzinoms während ihrer Schwangerschaft. Diese waren bei Erstdiagnose in den Schwangerschaftswochen 7, 17 und 26. Zwei dieser Frauen entschieden sich im Rahmen der weiteren Therapieplanung für einen Schwangerschaftsabbruch. Die Patientin mit Erstdiagnose in der 26. SSW trug die Schwangerschaft vor Beginn der Therapie aus. Vier Tage nach Spontanpartus (III Para) erfolgte im FIGO-Stadium IB1 mit pelvinem Lymphknotenbefall eine Wertheim-Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie. Leider erlitt die Patientin zwei Jahre nach der Therapie ihr erstes Rezidiv und verstarb im Rahmen eines zweiten Rezidivs ein Jahr später.

Das Alter der Menarche war in 65 Fällen in der Akte vermerkt. Der Mittelwert liegt bei 13,77 Jahren (Median: 14 Jahre), wobei eine Spanne von 10 bis 18 Jahren angegeben wurde. Eine eingetretene Menopause war bei 46 Patientinnen dokumentiert und ergibt bei Werten von 38 bis 58 Jahren einen Mittelwert von 48,17 Jahren und einen Median von 49,5 Jahren.

3.2 Erstvorstellung in der Frauenklinik mit Altersverteilung und FIGO-Stadien bei Erstdiagnose

Erstvorstellung und Betreuung in der Frauenklinik:

Bei 66,3 % der Patientinnen (n = 118) fand die histologische Sicherung des Karzinoms in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf statt und bei 33,7 % (n = 60) war die histologische Sicherung bereits zuvor extern mittels Probeexzision, Zervix-Abrasio oder Konisation erfolgt. Davon stellten sich 3,9 % der Patientinnen (n = 7) aus dem Ausland vor.

Gründe für die Erstvorstellung im Universitätsklinikum Düsseldorf sind in *Tabelle 11* aufgelistet, wobei am häufigsten ein auffälliger Pap-Abstrich oder eine vaginale Blutung bzw. Blutungsstörungen vorkamen. Mehrfachnennungen wurden berücksichtigt. Weitere sporadische Vorstellungsgründe werden hier zur besseren Übersicht nicht aufgelistet.

Tabelle 11: Häufigkeiten der Gründe für Erstvorstellungen

Grund der Erstvorstellung	Häufigkeit
• Vaginale Blutung/Blutungsstörung	24,8 %
• Auffälliger Pap-Abstrich	24,7 %
• Bereits gesichertes Zervixkarzinom	18,2 %
• Schmerzen Unterbauch/Rücken	7,6 %
• B-Symptomatik	4,8 %
• Tastbarer Unterbauchtumor	4,1 %
• Dyspareunurie/Kontaktblutung	3,1 %

Verteilung des Alters bei Erstdiagnose und auf die FIGO-Stadien:

Das durchschnittliche Alter in der Kohorte beträgt 48,44 Jahre, wobei der Medianwert bei 46 Jahren liegt. Eine Darstellung der Verteilung auf die Alterscluster findet sich in *Abb. 7*.

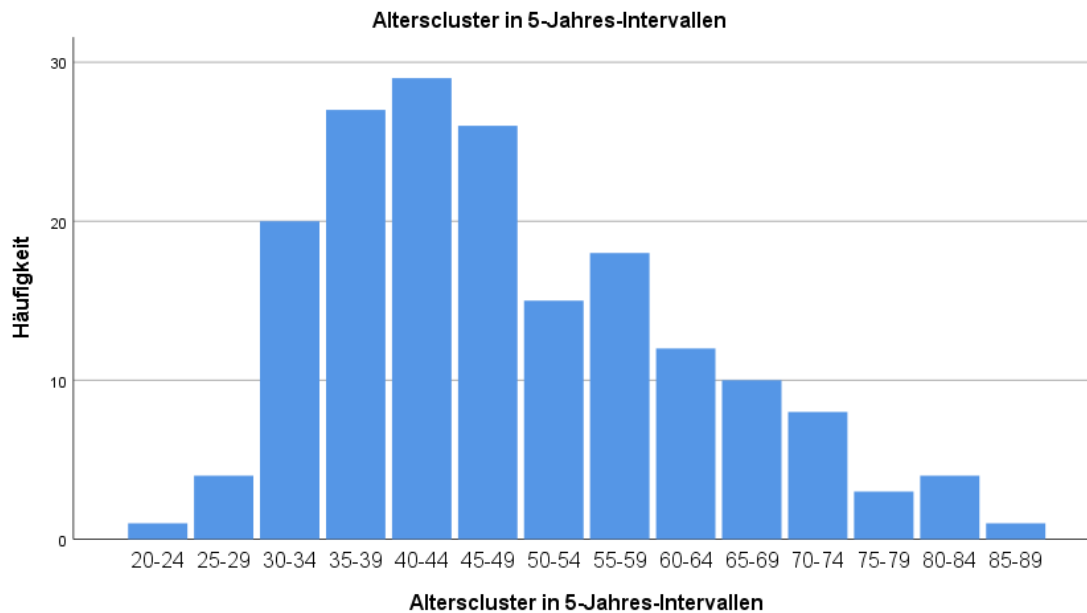


Abb. 7: Verteilung des Alters bei Erstdiagnose (n = 178)

In der untersuchten Kohorte lässt sich ein signifikanter, moderater Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin und ihrem FIGO-Stadium bei Erstdiagnose feststellen (*Spearman's rho* = 0,41, $p < ,001$). Das mittlere Alter in Jahren verteilt sich auf die FIGO-Stadien wie in *Tabelle 12* angegeben.

Tabelle 12: mittleres Alter bei Erstdiagnose nach FIGO-Stadium

FIGO-Stadium	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Mittleres Alter	43,83	42,81	47,0	55,04	59,5	60,71	60,0	53,21
Absolute Häufigkeit	n = 29	n = 70	n = 1	n = 24	n = 2	n = 7	n = 7	n = 38
Relative Häufigkeit	16,3 %	39,3 %	0,6 %	13,5 %	1,1 %	3,9 %	3,9 %	21,3 %

Ein höheres Alter geht in der untersuchten Kohorte somit mit einem höheren FIGO-Stadium bis FIGO IVA einher, was auch *Abbildung 8* verdeutlicht.

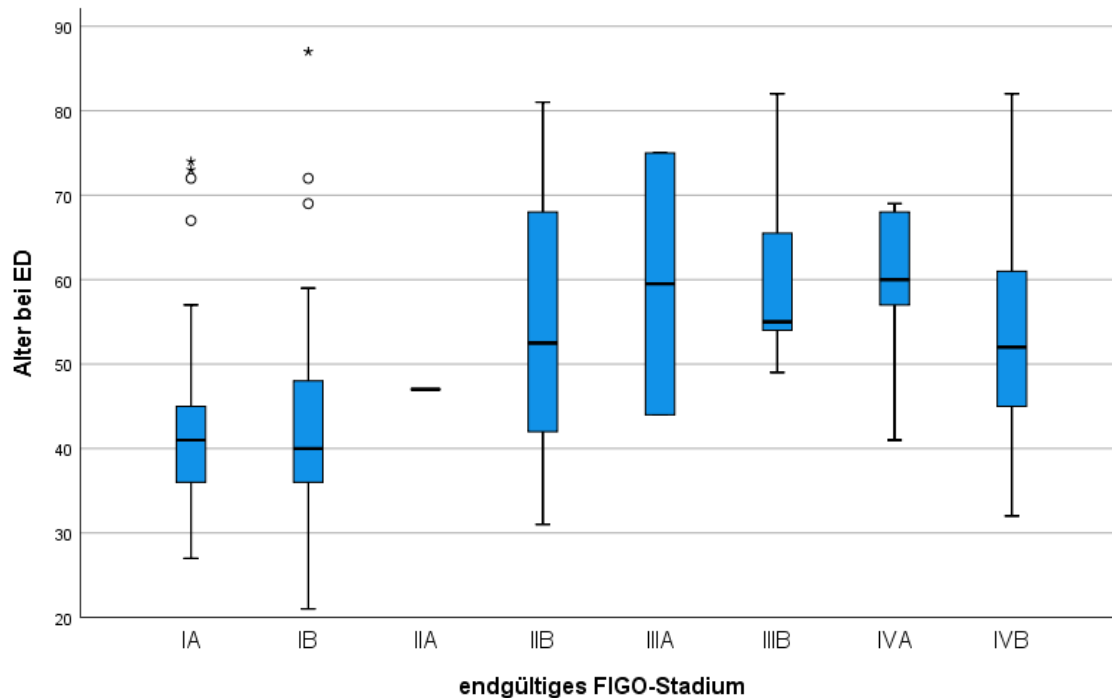


Abb. 8: Alter nach FIGO-Stadium (n = 178)

erstellt durch: Punkt.05-Statistik, Dipl.-Psych. S. Waßenberg (ehemals Ullrich)

3.3 Diagnostik

3.3.1 Zytologie (Pap-Abstrich)

Im Rahmen der Diagnostik war bei 128 Patientinnen (71,9 %) ein Pap-Abstrich durchgeführt und dokumentiert worden, davon in 60,16 % der Fälle primär bzw. erneut in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf und in 39,84 % der Fälle nur extern mit anschließender Überweisung.

Das Ergebnis der Pap-Abstriche reichte von Pap IIID bis Pap V (siehe Abb. 9). Vor der neuen Münchener Nomenklatur 2014 erfolgte keine Unterteilung des Pap IIID in PAP IIID1 und PAP IIID2. Der Befund Pap IIID kam in der untersuchten Kohorte in 4,3 % der Fälle vor (n = 5). Ein Pap III hingegen mit 10,3 % (n = 12), ein Pap IVA in 31,0 % (n = 36) und Pap IVB in 11,2 % (n = 13) der getesteten Fälle (Abb. 14). Ein PAP V lag bei 43 % (n = 50) vor. Bei n = 5 Patientinnen ließen sich dabei bereits zytologisch glanduläre (Pap V-g) und bei n = 20 plattenepitheliale Zellen (Pap V-p) nachweisen. Bei 12 Frauen war das Ergebnis des Pap-Abstrichs nicht dokumentiert, jedoch seine Durchführung.

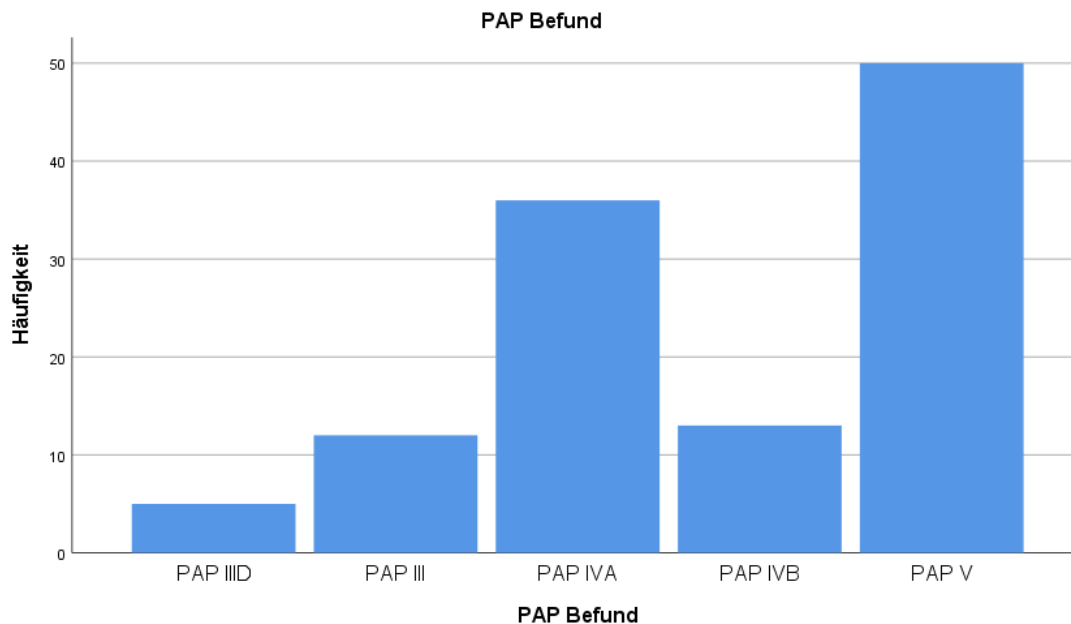


Abb. 9: Häufigkeit der PAP-Befunde vor/bei Erstdiagnose (n = 116)

3.3.2 Histologie zur Diagnosesicherung

Probeexzision: Bei 89,9 % der Patientinnen (n = 160) erfolgte die histologische Sicherung des Zervixkarzinoms mittels Probeexzision, davon bei 119 Patientinnen in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf und bei 41 Patientinnen bereits extern mit anschließender Überweisung. Bei 10,1 % aller Fälle (n = 18) war eine histologische Sicherung nicht mittels Biopsieentnahme erfolgt oder nicht dokumentiert worden.

Am häufigsten wurde im Rahmen der Probeexzision mit 63,3 % ein Plattenepithelkarzinom (meist nicht-verhornend oder gering-verhornend) als histologischer Typ nachgewiesen, gefolgt von einem Adenokarzinom mit 15,3 %. Bei 14,7 % der Patientinnen ließ sich in dem untersuchten Gewebestück kein Hinweis auf Malignität (aber ggf. Vorstufen) nachweisen. Erst bei weiteren Untersuchungen stellte sich dann die Diagnose eines Zervixkarzinoms heraus, z.B. ein frühinvasives Karzinom im Rahmen einer Konisation nach Dysplasien in der Probeexzision. Ein neuroendokriner Tumor lag mit 3,3 % und ein adenosquamöser Tumor mit 1,3 % vergleichsweise seltener vor. In 2 % der Fälle zeigten

sich Malignitätskriterien ohne die Möglichkeit den Tumor in eine der genannten Gruppen zu unterteilen.

Das im Rahmen der Probeexzision erhobene *Grading* verteilte sich wie in Tabelle 13 angegeben.

Tabelle 13: Grading bei Probeexzision

Grading	G1	G2	G3	Keine Angabe
Absolute Häufigkeit	n = 1	n = 76	n = 39	n = 3
Relative Häufigkeit	0,86 %	65,52 %	33,62 %	

Zervixabrasio: Eine Abrasio der Zervix wurde bei 25,8 % der Patientinnen durchgeführt, davon bei jeweils einer Hälfte extern und in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf. Dabei ließ sich in 46,4 % der Fälle zunächst kein Malignom nachweisen. In den übrigen Fällen zeigte sich, wie bei der Probeexzision, eine deutliche Verteilung auf Plattenepithelkarzinom mit einem *Grading* G2.

Konisation: Eine Konisation wurde in 30,9 % der Fälle (n = 55) zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken (bei gemäß der Leitlinie frühinvasivem Karzinom bzw. Kinderwunsch) durchgeführt, davon zu 69,09 % (n = 38) der Fälle in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf und zu 30,91 % (n = 17) extern. In 69,1 % der Fälle ließ sich auch hier ein Plattenepithelkarzinom und in 23,6 % der Fälle ein Adenokarzinom nachweisen. Sofern ein *Grading* durch die Pathologen angegeben wurde, lag dieses in 86,36 % der Fälle bei G2 und in jeweils 6,82 % bei G1 bzw. G3.

Bei n = 8 Patientinnen zeigte sich im Rahmen der primären histologischen Untersuchung des Gewebes eine **Lymphgefäßinvasion** (L1). Eine perineurale oder venöse Invasion wurden nicht nachgewiesen. In 40,8 % der Fälle wurde das Präparat mit R0 angegeben, in 55,6 % der Fälle lag hingegen ein Residualtumor und in 3,7 % der Fälle eine nicht beurteilbare Situation vor.

3.3.3 Tumormarker

Im Rahmen der Studie wurden die für das Zervixkarzinom wichtigsten Tumormarker SCC (korreliert meist mit einem Plattenepithelkarzinom) und NSE (spricht für einen neuroendokrinen Tumor) sowie CEA und CA 125 (sind häufig bei Adenokarzinomen erhöht) erhoben, sofern diese bei Erstdiagnose bei der jeweiligen Patientin laborchemisch untersucht wurden [1]. Die erhobenen Daten werden in *Tabelle 14* dargestellt.

Tabelle 14: Tumormarker

Tumormarker	SCC	NSE	CA-125	CEA
Tumormarker erhoben	n = 42	n = 4	n = 24	n = 41
Absolute Häufigkeit der Erhöhung	n = 29	n = 3	n = 7	n = 21
Relative Häufigkeit der Erhöhung	69,05 %	75 %	29,17 %	51,22 %
Normwert	< 1,9 µg/l	<16,0 µg/l	< 35,0 U/ml	< 3,8 µg/l
Mittelwert	26,44 µg/l	25,15 µg/l	32,32 U/ml	29,2 µg/l
Medianwert	5,5 µg/l	27,1 µg/l	25,35 U/ml	4,4 µg/l
Standardabweichung	56,66 µg/l	7,09 µg/l	22,75 U/ml	108,88 µg/l
Minimum	0,3 µg/l	15,5 µg/l	6,0 U/ml	0,6 µg/l
Maximum	321,0 µg/l	30,9 µg/l	107,0 U/ml	685,4,0 µg/l

Bei drei der vier NSE-Wert-Erhöhungen lag ein neuroendokrines Karzinom vor. Bei der vierten Patientin ließ sich ein paraaortal metastasiertes und lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom nachweisen.

Mit Ausnahme von drei Patientinnen lag bei einer SSC-Wert-Erhöhung ein Plattenepithelkarzinom vor. In zwei Fällen wurde ein Adenokarzinom diagnostiziert und in einem Fall war eine Gruppierung der malignen Zellen histologisch nicht möglich gewesen.

3.3.4 Klinische bzw. Narkoseuntersuchung, Zystoskopie und Rektoskopie

Die klinische Stadieneinteilung, hier bestehend aus Narkoseuntersuchung, Zystoskopie, Rektoskopie, ohne Bildgebung und ohne operatives *Staging* verteilt sich, sofern aus der Datenlage zu erheben, wie in *Tabelle 23* und *Abbildung 10* angegeben. In 18 Fällen war aus der Datenlage keine Aussage über den rein klinischen Befund zu erheben. Detailliertere Angaben zur klinischen Untersuchung sowie Zysto-/Rektoskopie folgen anschließend.

Tabelle 23: Verteilung auf das klinische Figo-Stadium

T-Stadium	IA*	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIB	IVA	IVB
Absolute Häufigkeit	n = 39	n = 60	n = 8	n = 3	n = 1	n = 29	n = 0	n = 16	n = 4
Relative Häufigkeit	24,38 %	37,5 %	5,0 %	1,88 %	0,63 %	18,13 %	-	10,0 %	2,5 %

*oder klinisch unauffällig

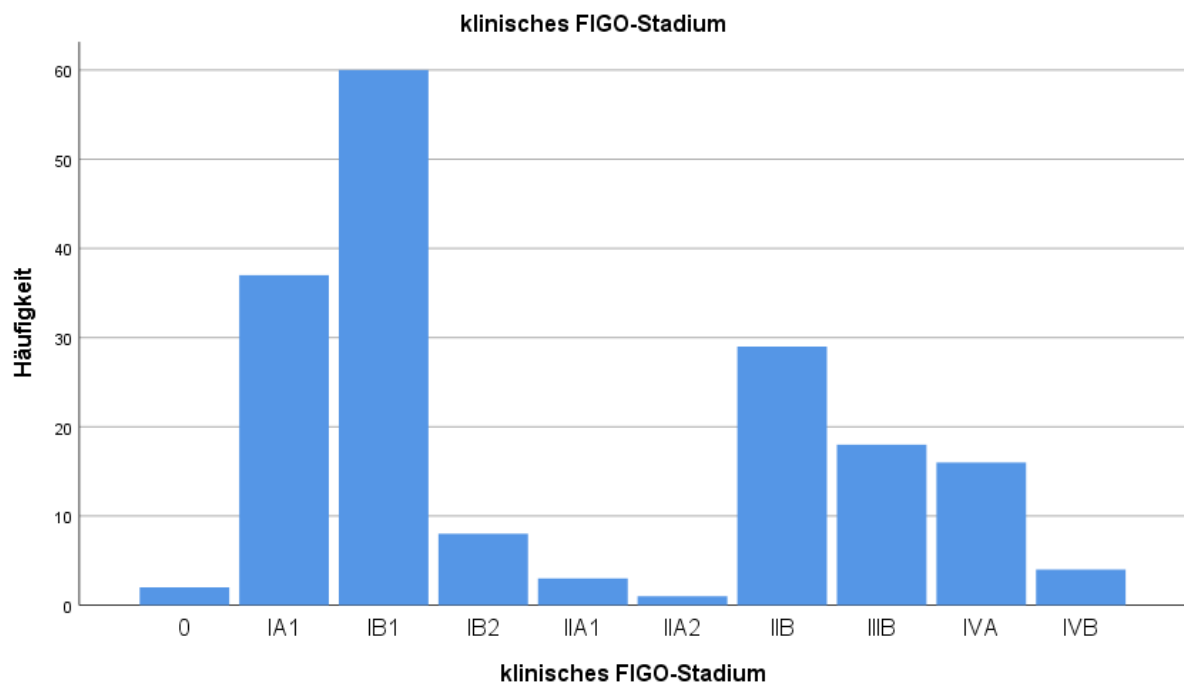


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung des FIGO-Stadiums nach klinischer Untersuchung, (n = 178)

Tumorgröße klinisch: Bei der rein klinischen Untersuchung/Narkoseuntersuchung (Speculumeinstellung und bimanuelle Tastuntersuchung) der Patientinnen ergaben sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die folgenden Ergebnisse (*siehe Tab. 24*).

Tabelle 24: Tumorgröße klinisch

Tumorgröße klinisch	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Kein makroskopischer Tumor	n = 28	15,7 %
• Kein makroskopischer Tumor nach Konisation	n = 11	6,2 %
• Makroskopischer Tumor	n = 139	78,1 %
• Makroskopischer Tumor $\leq 4\text{cm}$ ($\triangleq$ max. Figo IB1)	n = 32	18,0 %
• Makroskopischer Tumor $> 4\text{cm}$ ($\triangleq$ mind. Figo IB2)	n = 64	36,0 %
• Makroskopischer Tumor ohne Größenangabe	n = 43	24,2 %

Vaginalbefall klinisch: Die Vagina zeigte sich klinisch bei 68 % (n = 121) der Patientinnen frei, bei 23,6 % (n = 42) makroskopisch befallen, bei 2,8 % der Patientinnen (n = 5) war ein Befall nicht auszuschließen und bei 5,6 % (n = 10) war aufgrund der Datenlage keine Aussage zum Vaginalbefall zu treffen. Die genaue Lokalisation eines Vaginalbefalls wurde in 29 Fällen angegeben und ist *Tabelle 25* zu entnehmen:

Tabelle 25: Vaginalbefall klinisch

Vaginalbefall klinisch	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Vagina tumorfrei	n = 121	67,98 %
• Vagina makroskopisch befallen	n = 42	23,6 %
• Vaginalbefall nicht auszuschließen	n = 5	2,81 %
• Dokumentation lässt keine Aussage über Vaginalbefall zu	n = 10	5,62 %
• Lokalisation des Vaginalbefalls angegeben:	n = 29	
• Oberes/mittleres Vaginaldrittel befallen ($\triangleq$ Figo IIA)	n = 23	79,31 %
• unteres Vaginaldrittel befallen ($\triangleq$ Figo IIIA)	n = 6	20,69 %

Parametrienbefall klinisch: Die Parametrien waren in 57,3 % (n = 102) der Fälle frei, bei 35,39 % (n = 63) klinisch befallen und bei 6,2 % (n = 11) ließ sich ein Befall bei der klinischen Untersuchung nicht ausschließen. Die genaue Lokalisation des Parametrienbefalls war zudem in 57 der Fälle dokumentiert (*siehe Tab. 26*).

Tabelle 26: Parametrienbefall

Parametrienbefall klinisch	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Parametrien palpatorisch tumorfrei	n = 102	57,3 %
• Parametrien palpatorisch befallen	n = 63	35,4 %
• Parametrienbefall nicht auszuschließen	n = 11	6,2 %
• Dokumentation lässt keine Aussage über Parametrienbefall zu	n = 2	1,1 %
• Lokalisation des Parametrienbefalls angegeben:	n = 57	
• Parametrienbefall beidseits	n = 30	52,6 %
• Parametrienbefall einseitig links	n = 20	35,1 %
• Parametrienbefall einseitig rechts	n = 7	12,3 %

Beckenwandbefall klinisch: Bei der klinischen Untersuchung wurde die Beckenwand in 80,9 % (n = 144) der Fälle als frei dokumentiert und in 14,6 % (n = 26) als befallen. Bei 2,2 % (n = 4) war ein Befall durch die klinische Untersuchung nicht auszuschließen und in den übrigen vier Fällen war eine Zuordnung zu den oben genannten Gruppen aus der Aktenführung nicht ersichtlich (*siehe Tab. 27*).

Tabelle 27: Beckenwandbefall

Beckenwandbefall klinisch	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Beckenwand palpatorisch tumorfrei	n = 144	80,9 %
• Beckenwand palpatorisch befallen	n = 26	14,6 %
• Beckenwandbefall nicht auszuschließen	n = 4	2,3 %
• Dokumentation lässt keine Aussage über Beckenwandbefall zu	n = 4	2,3 %

Harnaufstau klinisch: Ein klinischer Anhalt für einen Harnaufstau (ohne Sonographie) ergab sich durch Symptomatik (wie Flankenschmerzen) in 19 Fällen (10,7 %) und in zehn Fällen war eine Aussage darüber aufgrund der Dokumentation nicht zu treffen. Die übrigen 149 Patientinnen zeigten keinen klinischen Anhalt für einen Harnstau. In den meisten Fällen bestätigte sich der klinische Verdacht auf einen Harnstau in der anschließend durchgeführten Nierensonographie. Fünf Frauen (2,8 %) zeigten darüber hinaus klinische Anzeichen für Lymphknotenmetastasen (z.B. Beinschwellungen) und zwei Frauen (1,1 %) klinische Anzeichen für Organmetastasen (z.B. Dyspnoe).

Infiltration von Harnblase/Rektum rein klinisch: In n = 9 Fällen (5,1 %) wurde ein klinischer (z.B. palpatorischer) Anhalt für den Befall der Harnblase und in n = 2 Fällen (1,1 %) für einen Befall des Rektums angegeben. Darüber hinaus war in n = 7 Fällen (3,9 %) ein Befall von Harnblase oder Rektum nicht auszuschließen und bei n = 8 Frauen (4,5 %) war aufgrund der Dokumentation nicht zu eruieren, ob ein klinischer Befall der Beckenorgane vorgelegen haben könnte oder nicht. 152 Patientinnen (85,4 %) waren hingegen klinisch frei von einem Befall.

Zystoskopie: Im Rahmen einer Narkose wurde bei 110 der 178 Patientinnen eine Zystoskopie durchgeführt. Die Zystoskopie blieb bei 79 Patientinnen (71,82 %) vollkommen unauffällig, während sich in 10% der Fälle eine Infiltration der Harnblase zeigte. Eine Vorwölbung bzw. Kompression von außen zeigte sich in 5,45 % der Fälle und eine makroskopische Gewebeveränderung ohne histologischen Malignitätsnachweis in 11,82 % der Fälle, wobei sich bei einer dieser Patientinnen histologisch dysplastische Zellen nachweisen ließen.

Tabelle 28: Zystoskopie Befunde

Zystoskopie Befunde	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Zystoskopie durchgeführt	n = 110	
• Zystoskopie unauffällig	n = 79	71,8 %
• Infiltration der Harnblase	n = 11	10,0 %
• Vorwölbung/Kompression von außen	n = 6	5,5 %
• Makroskopische Veränderung ohne Malignitätsnachweis	n = 13	11,8 %

Rektoskopie: Bei 102 Patientinnen der Kohorte wurde eine Rektoskopie und bei 15 Patientinnen eine Hysteroskopie durchgeführt. Bei der Rektoskopie war bei 79 der Patientinnen (77,5 %) ein durchweg unauffälliger Befund zu erheben. Drei Patientinnen zeigten eine Infiltration des Rektums und bei acht Patientinnen ließ sich eine Wandstarre bzw. Kompression von außen ohne Tumoreinbruch nachweisen. Makroskopische Gewebeveränderungen ohne Malignitätsnachweis zeigten sich in zwei Fällen und bei zehn Patientinnen blieb die Untersuchung aufgrund von Stuhlverschmutzung bzw. bei nicht ausreichenden Abführmaßnahmen nicht aussagekräftig (*siehe Tabelle 29*)

Tabelle 29: Rektoskopie Befunde

Zystoskopie Befunde	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Rektoskopie durchgeführt	n = 102	
• Rektoskopie unauffällig	n = 79	77,5 %
• Infiltration des Rektums	n = 3	2,9 %
• Wandstarre/Kompression von außen	n = 8	7,8 %
• Makroskopische Veränderung ohne Malignitätsnachweis	n = 2	2,0 %
• Nicht aussagekräftig bei Stuhlverschmutzung	n = 10	9,8 %

Darüber hinaus wurde bei 15 Patientinnen eine Hysteroskopie durchgeführt.

3.3.5 Bildgebende Verfahren

Im Folgenden werden die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren bei Erstdiagnose aufgeführt.

Sonographie: Eine **transvaginale Sonographie** wurde bei 104 Patientinnen (58,43 %) nachweislich durchgeführt und dokumentiert und zeigte sich in 35 Fällen als unauffällig, in 62 Fällen als auffällig und war in sieben Fällen nicht durchführbar. In den übrigen Fällen konnte aus der Aktenlage kein Befund einer transvaginalen Sonographie erhoben werden, auch wenn anzunehmen ist, dass alle Patientinnen eine transvaginale Sonographie erhalten haben.

Bei einer auffälligen Untersuchung wurde bei n = 52 Patientinnen das Stadium als mindestens FIGO IB angegeben. Höhere Stadien ließen sich mithilfe der Vaginalsonographie seltener genau festlegen.

So wurde bei je einer Patientin das Stadium IIA, IIIA und IIIB und bei vier Patientinnen das Stadium IIB und IVB erhoben.

Die Sonographie der **Nieren** wurde bei 128 Patientinnen (71,91 %) durchgeführt sowie in der Akte dokumentiert und zeigte dabei bei 28 der untersuchten Patientinnen (21,88 %) einen Harnstau. Dieser war bei n = 4 Patientinnen I°, bei n = 9 Patientinnen II°, bei n = 12 Patientinnen III° und bei n = 1 Patientin IV°. Bei n = 2 wurde die genaue Gradeinteilung nicht angegeben.

Eine Sonographie der **Leber** war in 19 Fällen (10,7 %) dokumentiert worden und zeigte bei zwei Patientinnen den Verdacht auf Metastasen der Leber.

CT: Eine Computertomographie des Thorax/Abdomens wurde bei 70,8 % der Patientinnen (n = 126) in der Kohorte durchgeführt und war bei weiteren 5 Patientinnen geplant, aber nicht durchführbar bzw. wurde von der Patientin abgelehnt (2,8 %). Bei 111 dieser Patientinnen lässt sich zu einem dokumentierten Befund ein Tumorstadium zuweisen, welches in *Tabelle 15* aufgeführt wird.

Tabelle 15: Tumorausdehnung laut CT

T-Stadium	Kein Tumor nachweisbar	cT1b	cT2a	cT2b	cT3b	cT4
Absolute Häufigkeit	n = 16	n = 52	n = 3	n = 20	n = 5	n = 15
Relative Häufigkeit	14,4 %	46,8 %	2,7 %	18,0 %	4,5 %	13,5 %

Bei der Befundung von Lymphknoten in der CT ergab sich bei 32 der Patientinnen ein alleiniger Hinweis auf einen Befall pelviner und bei 26 der Patientinnen ein (zusätzlicher) paraaortaler Befall von Lymphknoten. Darüber hinaus zeigten sich in vier Fällen auffällige Lymphknoten in entfernten Gebieten wie mediastinal, hilär, paraoesophageal oder claviculär. Bei 62 Patientinnen ließen sich hingegen keine auffälligen Lymphknoten nachweisen und bei den übrigen Patientinnen war keine Befundung der Lymphknoten dokumentiert (siehe *Tab. 16*).

Tabelle 16: Lymphknotenbefall laut CT

Lymphknotenbeurteilung im CT	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Unauffällige Lymphknoten	n = 62	49,2 %
• Hinweis aus pelvinen LK-Befall	n = 32	25,4 %
• Hinweis auf paraaortalen LK-Befall	n = 26	20,6 %
• Sonstiger LK-Befall	n = 4	3,2 %
• Keine Dokumentation über LK-Status	n = 2	1,6 %

Organmetastasen ließen sich in 13,1 % der CT-Untersuchungen bei Erstdiagnose nachweisen. In 77,7 % der Fälle waren keine Organmetastasen aufzufinden und bei 9,2 % der Patientinnen wurde der Befund als unklar dokumentiert.

MRT: Eine MRT des Beckens wurde bei 71 der 178 Patientinnen bei Erstdiagnose durchgeführt (39,9 %). Bei 64 dieser Patientinnen lässt sich zu einem dokumentierten Befund ein Tumorstadium zuweisen und es verteilten sich die Fälle wie folgt auf die Tumorstadien. Im Stadium cT2b wurde im MRT ein Parameterienbefall oder der Verdacht auf einen Parameterienbefall festgestellt. Im Stadium cT3b wurde im MRT ein Beckenwandbefall oder der Verdacht auf einen Beckenwandbefall und somit ebenfalls auf einen Parameterienbefall festgestellt.

Tabelle 17: Tumorausdehnung laut MRT

T-Stadium	Kein Tumor nachweisbar	cT1b	cT2a	cT2b	cT3a	cT3b	cT4
Absolute Häufigkeit	n = 6	n = 20	n = 6	n = 21	n = 2	n = 2	n = 7
Relative Häufigkeit	9,38 %	31,25 %	9,38 %	32,81 %	3,13 %	3,13 %	10,94 %

Hinweise auf **pelvine Lymphknotenmetastasen** ließen sich bei 30 Patientinnen, die eine MRT erhielten, nachweisen und bei 39 Patientinnen nicht. Bei den übrigen zwei Patientinnen, welche eine MRT erhalten haben, lag keine Beurteilung der pelvinen Lymphknoten vor.

Im Rahmen des *Stagings* wurde darüber hinaus bei fünf Patientinnen (2,8 %) eine **MRT-Untersuchung des Schädels** durchgeführt, wobei sich nur bei einer Patientin Hirn- (sowie intraspinale) Metastasen zeigten.

Sonstige Bildgebung:

Ein **Röntgenbild des Thorax** wurde bei 37 der Patientinnen (20,8 %) durchgeführt und ergab bei zwei Patientinnen den Hinweis auf Lungenmetastasen.

Die **Positronen-Emissions-Tomographie (PET)** wurde darüber hinaus bei 22 Patientinnen durchgeführt und zeigte neben dem Primarius und Lymphknotenmetastasen bei acht Frauen Fernmetastasen. Bei n = 15 der 22 Patientinnen, die eine PET erhielten, wurde darüber hinaus ein LK-*Staging* bzw. eine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt.

3.3.6 Vergleich präoperativer Diagnostik und endgültiger Tumorausdehnung bezogen auf den Parametrienbefall

Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen dem Befund „Parametrienbefall“ in der Bildgebung bzw. der klinischen Untersuchung im Vergleich zum endgültigen FIGO-Stadium dargelegt. Dabei wurde die Übereinstimmung des FIGO-Stadiums IIB verglichen; Patientinnen mit einem Parametrienbefall bis zur Beckenwand (FIGO IIIB) wurden nicht mit einbezogen. Nur eine vollständige Übereinstimmung des Befundes FIGO IIB zwischen Bildgebung und endgültigem Befund wurde als richtig gewertet. Wurde eine Patientin z.B. klinisch als FIGO IIB eingestuft, während des operativen *Stagings* stellte sich jedoch ein Beckenwandbefall heraus (FIGO IIIB), waren bei dieser Patientin zwar auch die Parametrien befallen, es gab jedoch keine Übereinstimmung der Befunde. Dies wird in der klinischen Relevanz des Unterschieds zwischen FIGO IIB (kann je nach patientenindividuellen Faktoren sowohl primär operiert als auch radiochemotherapiert werden) und anderen FIGO-Stadien, z.B. FIGO IIIB

(keine primäre Operation empfohlen) begründet. Auch der Unterschied zu niedrigeren FIGO-Stadien z.B. IB (wird bei tumornegativen Lymphknoten in der Regel operativ behandelt) ist klinisch relevant.

Den Goldstandard des endgültigen FIGO-Stadiums stellt das histologische Ergebnis dar, sofern vorhanden.

Die klinische Untersuchung (bestehend aus klinischer Untersuchung und ggf. Zysto-/Rekto-/Hysteroskopie), die transvaginale Sonographie, die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie sowie das klinische FIGO-Stadium werden im Hinblick auf ihre Sensitivität, Spezifität sowie den positiven und negativen prädiktiven Wert hin untersucht. Darüber hinaus wird das Übereinstimmungsmaß *Cohens kappa* mit dazugehörigem p-Wert (Signifikanzwert) für jede der genannten Untersuchungsformen eruiert.

Beim Vergleich der **klinischen Untersuchung** (klinisches FIGO-Stadium) mit dem endgültigen FIGO-Stadium ergab sich mit einem Übereinstimmungsmaß *kappa* von 0,75 ($p < 0,001$) eine moderate bis starke Übereinstimmung der Befunde bezogen auf das FIGO-Stadium IIB. Die Sensitivität betrug 73,5 %, die Spezifität 97,2 %, der negative prädiktive Wert 93,9 % und der positive prädiktive Wert 86,2 %.

Die **Transvaginale Sonographie** (TVS) weist bezogen auf die genaue Festlegung des Tumorstadiums IIB eine Sensitivität von 4,8 % und eine Spezifität von 96,1 % auf. Der positive prädiktive Wert liegt für die TVS bei 25,0 % und der negative prädiktive Wert bei 78,5 % (*siehe Tab. 18*). Es zeigt sich mit einem Übereinstimmungsmaß von *kappa* = 0,01 ($p = 0,868$) eine sehr schlechte Übereinstimmung zwischen dem Befund in der TVS und dem endgültigen Ergebnis. 97 Fälle gingen in diese Auswertung mit ein; die übrigen Patientinnen haben entweder keine TVS erhalten oder die Durchführung/das Ergebnis waren nicht dokumentiert.

Tabelle 18: Übereinstimmung FIGO IIB: TVS vs. histologischer Endbefund

	Endbefund FIGO IIB: nein	Endbefund FIGO IIB: ja	total
TVS FIGO IIB: nein	n = 73	n = 20	93
TVS FIGO IIB: ja	n = 3	n = 1	4
total	76	21	97

Bei der **CT** des Beckens zeigt sich bezogen auf das Stadium FIGO IIB eine Sensitivität von 25,0 %, eine Spezifität von 83,9 %, ein positiver prädiktiver Wert von 30,0 % und ein negativer prädiktiver Wert von 80,2 % (siehe Tab. 19). Mit einem Übereinstimmungsmaß von $kappa = 0,09$ liegt somit ebenfalls eine sehr schlechte Übereinstimmung vor ($p = 0,3$).

Tabelle 19: Übereinstimmung FIGO IIB: CT vs. histologischer Endbefund

	Endbefund FIGO IIB: nein	Endbefund FIGO IIB: ja	total
CT FIGO IIB: nein	n = 73	n = 18	91
CT FIGO IIB: ja	n = 14	n = 6	20
total	87	24	111

Bei der **MRT** des Beckens liegt im Hinblick auf das Stadium FIGO IIB die Sensitivität bei 55,6 %, die Spezifität bei 76,1 %, der positive prädiktive Wert bei 47,6 % und der negative prädiktive Wert bei 81,4 % (siehe Tab. 20). Das Übereinstimmungsmaß $kappa$ zeigte mit 0,3 eine minimale Übereinstimmung zwischen MRT und Endbefund ($p = 0,015$).

Tabelle 20: Übereinstimmung FIGO IIB: MRT vs. histologischer Endbefund

	Endbefund FIGO IIB: nein	Endbefund FIGO IIB: ja	total
MRT FIGO IIB: nein	n = 35	n = 8	43
MRT FIGO IIB: ja	n = 11	n = 10	21
total	46	18	64

3.3.7 Vergleich von Bildgebung und operativem *Staging* bezogen auf den Lymphknotenbefall

Darüber hinaus wird die Aussagekraft bezogen auf den Lymphknotenbefall der CT und MRT mit dem endgültigen histologischen Befund verglichen. Dies ist nur möglich bei Patientinnen, die sowohl mindestens eine der genannten Bildgebungen als auch ein Lymphknoten-*Staging* erhalten haben. Es wird dabei nicht zwischen pelvinen und paraaortalen Lymphknoten unterschieden. 90 Patientinnen hatten sowohl ein Lymphknoten-*Staging* als auch zuvor eine **CT** des Abdomens erhalten, in welchem die Lymphknoten beschrieben wurden. Das Übereinstimmungsmaß ergibt mit $\kappa = 0,43$ ($p < 0,001$) eine schwache Übereinstimmung in der Positivität bzw. Negativität der Lymphknoten zwischen CT und histologischem Ergebnis. Es liegt eine Sensitivität von 67,7 %, eine Spezifität von 76,3 %, ein positiver prädiktiver Wert von 60,0 % und ein negativer prädiktiver Wert von 81,8 % vor (siehe Tab. 21).

Tabelle 21: Übereinstimmung LK-Befall: CT vs. histologischer Endbefund

	Endbefund LK-Befall: nein	Endbefund LK-Befall: ja	total
CT LK-Befall: nein	n = 45	n = 10	55
CT LK-Befall: ja	n = 14	n = 21	35
total	59	31	90

Ein dokumentierter **MRT**-Befund und ein Lymphknoten-*Staging* lagen bei 53 der 178 Patientinnen vor. Das Übereinstimmungsmaß $\kappa = 0,36$ ($p = 0,009$) spricht für eine minimale Übereinstimmung des Nachweises von positiven/negativen Lymphknoten mit dem endgültigen histologischen Befund. Die Sensitivität wird in diesem Zusammenhang mit 58,8 %, die Spezifität mit 77,8 %, der positive prädiktive Wert mit 55,6 % und der negative prädiktive Wert mit 80,0 % berechnet (*siehe Tab. 22*).

Tabelle 22: Übereinstimmung LK-Befall: MRT vs. histologischer Endbefund

	Endbefund LK-Befall: nein	Endbefund LK-Befall: ja	total
MRT LK-Befall: nein	n = 28	n = 7	35
MRT LK-Befall: ja	n = 8	n = 10	18
total	36	17	53

3.3.8 Lymphknoten Staging

Ein Lymphknoten-*Staging* (LK-*Staging*) wurde bei 116 der 178 Patientinnen durchgeführt (65,17 %). Dabei wurde entweder eine alleinige pelvine oder paraaortale Lymphonodektomie oder ein pelvines und paraaortales Lymphknoten-*Staging* durchgeführt (*siehe Tab. 30*). Darüber hinaus wurde bei einer Patientin mit einem in der Bildgebung eindeutigen paraaortalen Lymphknotenbefall auf eine histologische Untersuchung zur Festlegung des Strahlenfeldes verzichtet, bei einer anderen Patientin war ein *Staging* aufgrund massiver Adhäsionen nicht möglich und bei einer dritten Patientin wurde lediglich ein einzelner, auffälliger mesenterialer Lymphknoten entnommen.

Tabelle 30: Lymphknotenstaging

Lymphknotenstaging	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Lymphknotenstaging durchgeführt	n = 116	
• Pelvine und paraaortale Lymphonodektomie	n = 50	43,1 %
• Alleinige pelvine Lymphonodektomie	n = 54	46,6 %
• Alleinige Paraaortale Lymphonodektomie	n = 12	10,3 %

Durchschnittlich wurden 25,58 Lymphknoten pro Patientin entnommen (Median: 23,5 LK, Standardabweichung: 15,33 LK, min.: 1 LK, max.: 69 LK). Bei 36 Patientinnen ließen sich histologisch tumorpositive Lymphknoten nachweisen, was 31,03 % aller Lymphknotenstagingentsprechungen entspricht. Die Anzahl tumorpositiver Lymphknoten pro Patientin lag dabei zwischen 1 und 13 Lymphknoten (Mittelwert: 2,83 LK).

Eine **Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten** wurde bei 96 Patientinnen durchgeführt und war in 12 dieser Fälle (12,5 %) tumorpositiv und in 84 Fällen tumornegativ (87,5 %). Davon zeigten sich nach Paraffineinbettung in der abschließenden Untersuchung in 14 Fällen falsch negative Einschätzungen in der Schnellschnittuntersuchung sowie ein falsch positives Ergebnis.

Eine **Sentinel-Lymphonodektomie** wurde nicht standardmäßig, aber in insgesamt neun Fällen, davon achtmal im FIGO-Stadium IA1 sowie einmal im Stadium IB1 durchgeführt. In einem weiteren Fall (FIGO IA1) war eine Sentinel-Lymphonodektomie bei intraoperativ nach Markierung nicht darstellbarem Lymphknoten nicht durchführbar. Die Sentinel-Lymphknoten zeigten sich bei allen Patientinnen im Stadium IA1 negativ und im Stadium IB1 positiv (anschließende pelvine LNE erfolgt).

In 80 aller Fälle wurde zudem eine **Douglas-Spülzytologie** entnommen und dokumentiert. Diese war in 78 Fällen tumornegativ, in zwei Fällen zweifelhaft und bei keiner Patientin tumorpositiv.

3.3.9 FIGO-/TNM-Stadien

FIGO-Stadien:

Die Verteilung auf die FIGO-Stadien ist graphisch in *Abbildung 11* dargestellt. Am Häufigsten wurde in der Kohorte das endgültige FIGO-Stadium IB diagnostiziert. Dabei lag überwiegend das Stadium IB1 (n = 63) und seltener das Stadium IB2 (n = 7) vor. Am zweithäufigsten wurde das FIGO-Stadium IVB im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt, wobei auch Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknotenbefall im Zeitraum 2006 bis 2016 zu diesem Stadium gezählt wurden.

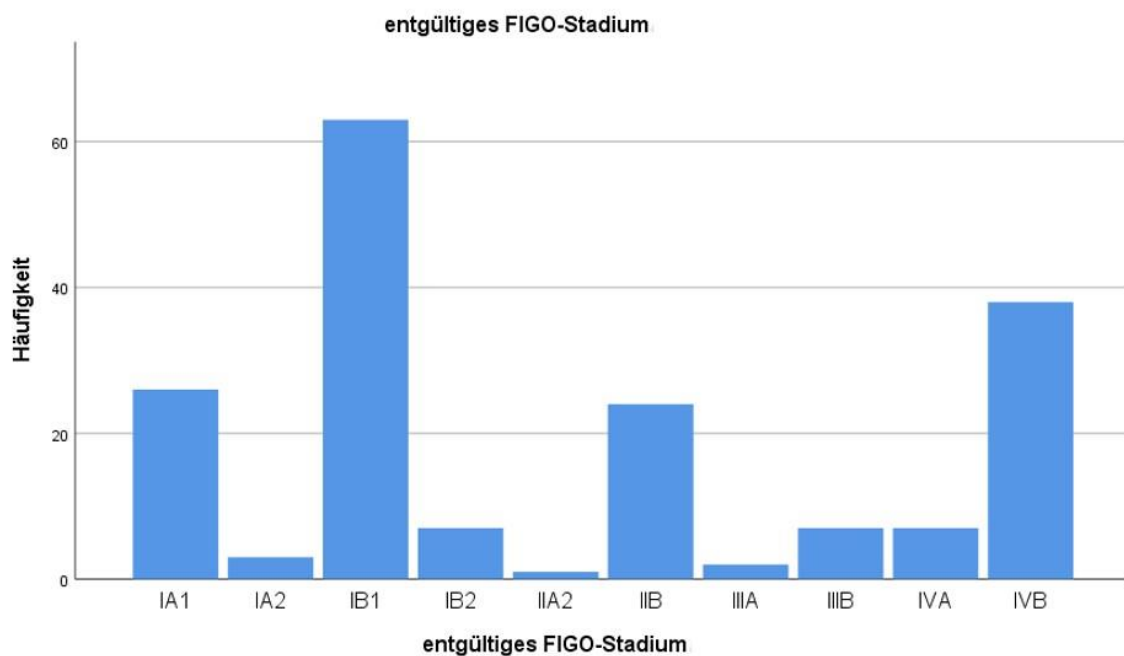


Abb. 11: Verteilung der Fälle auf das endgültige FIGO-Stadium (n = 178)

T-Stadium:

Die Zahlen des endgültigen T-Stadiums verteilen sich wie in *Tabelle 31* sowie *Abbildung 12* gezeigt. Eine graphische Darstellung dieser Verteilung ist in *Abb. 7* zu finden. Es gilt zu beachten, dass für den Zeitraum der untersuchten Kohorte ein paraaortaler Lymphknotenbefall als FIGO IVB gewertet wurde und dass es somit zu Abweichungen zwischen dem FIGO- und T-Stadium kommt.

Tabelle 31: Verteilung auf das endgültige T-Stadium

T-Stadium	T1a1	T1a2	T1b1	T1b2	T2a1	T2a2	T2b	T3a	T3b	T4
Absolute Häufigkeit	n = 26	n = 3	n = 65	n = 8	n = 0	n = 1	n = 34	n = 2	n = 21	n = 18
Relative Häufigkeit	14,6 %	1,7 %	36,5 %	4,5 %	0 %	0,6 %	19,1 %	1,1 %	11,8 %	10,1 %

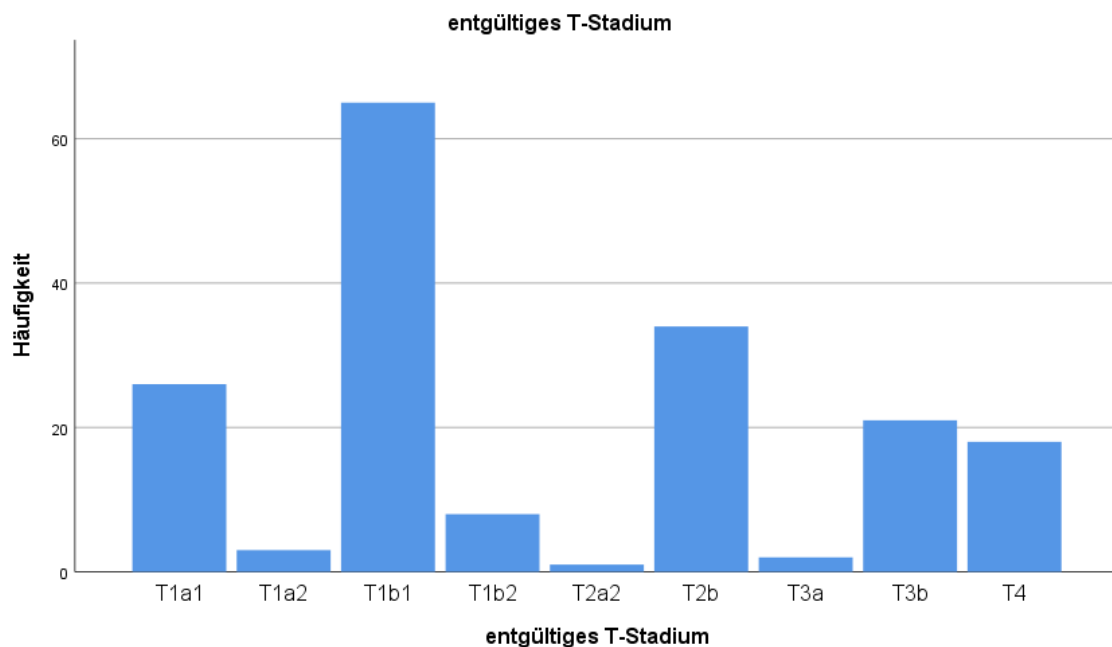


Abb. 12: Verteilung des endgültigen T-Stadiums nach Erstdiagnose (n = 178)

Durchschnittlich lag bei der histologischen Untersuchung des Karzinoms im Hauptpräparat eine horizontale Ausbreitung von 1,89 cm vor (Standardabweichung: 1,95 cm, max.: 8,5 cm) und eine Infiltrationstiefe von 0,38 cm (Standardabweichung: 0,58 cm, max.: 2,0 cm). In die Durchschnittswerte flossen auch die Maße tumorfreier Hysterektomie-Präparate (z.B. nach Konisation) mit ein.

N-Stadium:

Wie in *Abbildung 13* dargestellt, wiesen 60,1 % der Patientinnen (n = 107) im Rahmen des *Stagings* bei Erstdiagnose einen negativen Lymphknotenstatus auf, wobei dies in 75,7 % (n = 81) in einer histologischen Untersuchung der Lymphknoten (pN0) gesichert und in 24,3 % der Fälle (n = 26) klinisch (cN0) erhoben wurde.

Bei 39,9 % der Patientinnen (n = 71) hingegen lagen bereits bei Diagnosestellung positive pelvine oder paraaortale Lymphknoten vor. Dies wurde in 32 Fällen histologisch gesichert (pN1) und in 39 Fällen erfolgte bei klinischem bzw. in der Bildgebung nachgewiesenem Befall in Zusammenschau der Befunde keine weitere histologische Abklärung (cN1).

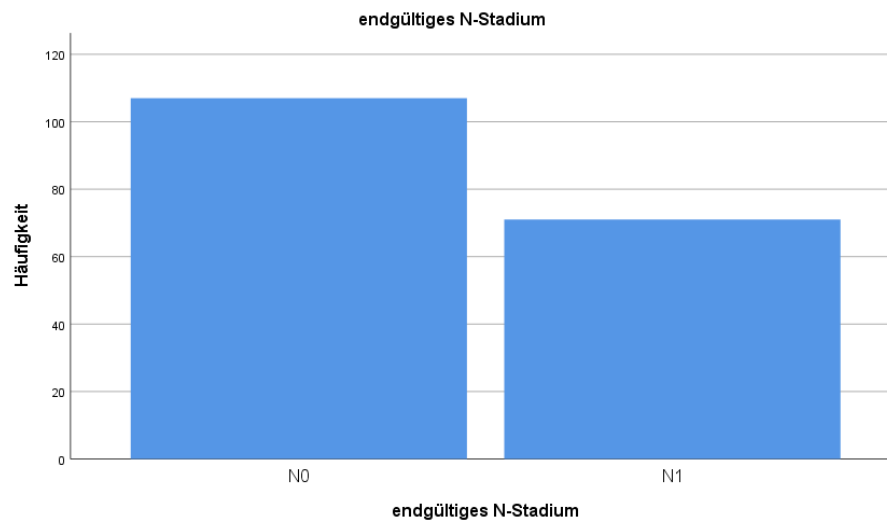


Abb. 13: endgültiges N-Stadium im Rahmen der Erstdiagnose (n = 178)

In n = 3 Präparaten ließen sich Mikrometastasen der Lymphknoten feststellen.

Weitere Ergebnisse zur Korrelation der Befunde des Lymphknotenbefalls in der Bildgebung mit dem Ergebnis des Lymphknoten-*Stagings* werden im Ergebnisteil Kapitel 3.3.7 „*Vergleich von Bildgebung und operativem Staging bezogen auf den Lymphknotenbefall*“ erläutert.

M-Stadium:

Darüber hinaus waren 140 Patientinnen (78,7 %) zu Beginn der Erkrankung frei von Organ- bzw. nicht-lokalen Lymphknotenmetastasen (cM0) (siehe Abb. 14). Bei den übrigen 38 Patientinnen (21,4 %) lag hingegen bereits bei Diagnosestellung eine Fernmetastasierung (M1) vor. Davon waren 26 Patientinnen von nicht-lokalen Lymphknotenmetastasen betroffen und 22 Patientinnen wiesen Organmetastasen auf, deren Verteilung in Tabelle 32 beschrieben ist. Ein histologischer Nachweis von Organmetastasen ist in n = 9 Fällen (5,1 %) erfolgt.

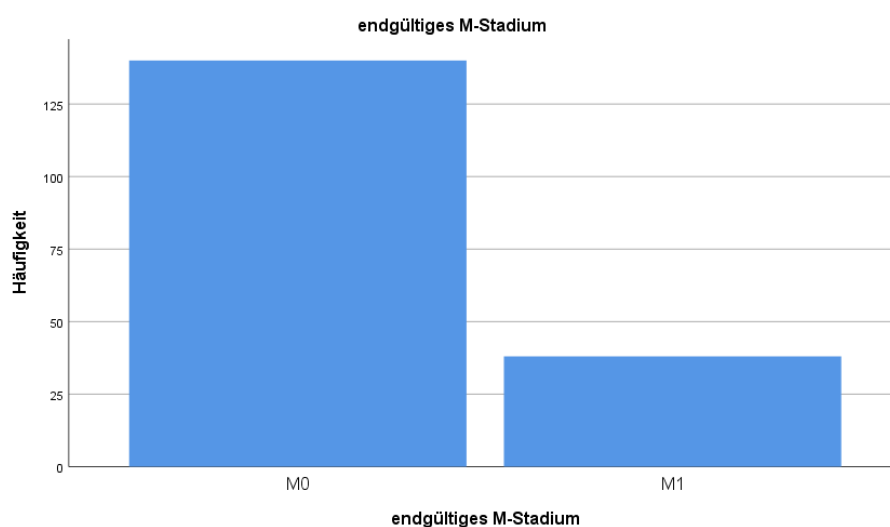


Abb. 14: endgültiges M-Stadium im Rahmen der Erstdiagnose (n = 178)

Tabelle 32: Lokalisation von Fernmetasen

Fernmetastasen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Lunge	n = 5	22,7 %
• Weichgewebe	n = 3	13,6 %
• Zentrales Nervensystem	n = 3	13,6 %
• Leber	n = 3	13,6 %
• Knochen	n = 3	13,6 %
• Sonstige	n = 5	22,7 %

Grading:

Das endgültige *Grading* des Tumors verteilt sich wie in Tabelle 33 beschrieben. Wie häufig bei der histologischen Untersuchung des Gewebes eine venöse Invasion (V1), ein Lymphgefäßeinbruch (L1) oder eine perineurale Invasion (Pn1) festzustellen war und wie häufig der Resektionsrand nicht tumorfrei (R1) bzw. nicht beurteilbar (Rx) gewesen ist, findet sich in Tabelle 34. Hier wurden auch Patientinnen im Rahmen eines Tumordebulkings miteinbezogen.

Die relative Häufigkeit bezieht sich auf die Gesamtkohorte.

Tabelle 33: endgültiges Grading bei Erstdiagnose

Grading	G1	G2	G3	Keine Angabe
Absolute Häufigkeit	n = 6	n = 112	n = 51	n = 9
Relative Häufigkeit	3,4 %	62,9 %	28,7 %	5,1 %

Tabelle 34: venöse Invasion, Lymphgefäßeinbruch, perineurale Invasion, Resektionsrand

Befund	V1	L1	Pn1	R1	Rx
Absolute Häufigkeit	n = 6	n = 32	n = 9	n = 11	n = 1
Relative Häufigkeit	3,4 %	18,0 %	5,1 %	6,2 %	0,6 %

3.4 Therapie

Von 178 Patientinnen erhielten 113 Patientinnen (63,5 %) primär eine Operation (davon zwei nach neoadjuvanter Chemotherapie) und 44 Patientinnen (24,7 %) eine kurativ intendierte primäre Radio-Chemo-Therapie (Abb. 15).

Staging-Operationen wurden dabei als diagnostische Maßnahme nicht zur primären Operations-Strategie gezählt. N = 21 Patientinnen (11,8 %) erhielten nach Erstdiagnose ein palliatives Therapiekonzept, wobei zehn Frauen eine alleinige Chemotherapie, zehn eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie erhielten und eine Patientin eine alleinige Radiatio.

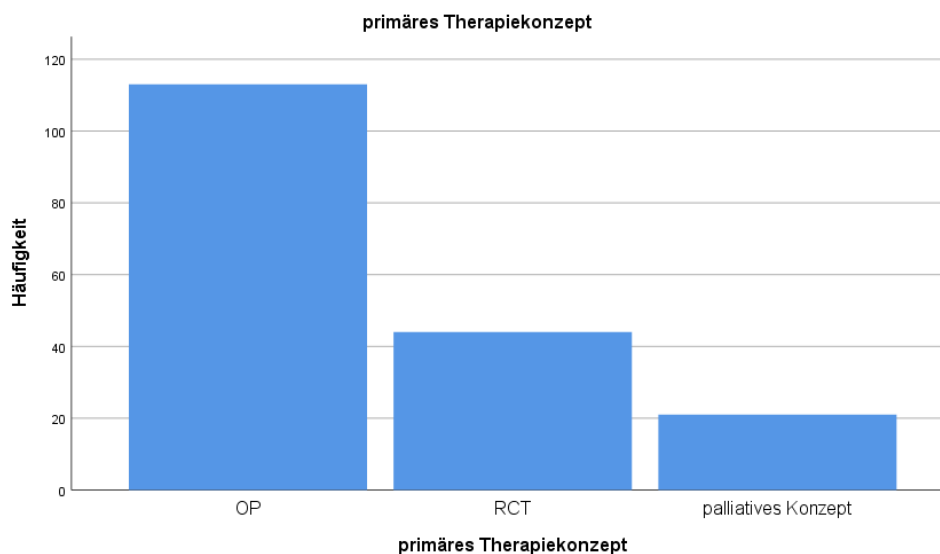


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung auf die primären Therapiekonzepte (n = 178)

Eine adjuvante Behandlung war bei 46 Patientinnen (25,84 %) der Kohorte nötig. Davon erhielten n = 36 eine adjuvante kombinierte Radio-Chemo-Therapie, weitere Therapiekonzepte waren eine alleinige Bestrahlung oder alleinige Chemotherapie (siehe Tab. 35). Bei drei Patientinnen wurde eine *Salvage*-Hysterektomie nach primär nicht-operativem Konzept durchgeführt und bei einer Patientin erfolgte darüber hinaus eine individuelle Therapieplanung mit Kombinationen mehrerer Verfahren.

Tabelle 35: adjuvante Therapiekonzepte

Adjuvante Therapiekonzepte	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Adjuvante Therapie erfolgt	n = 46	
• adjuvante kombinierte Radio-Chemo-Therapie	n = 36	78,3 %
• alleinige Bestrahlung	n = 4	8,7 %
• alleinige Chemotherapie	n = 2	4,4 %
• <i>Salvage</i> -Hysterektomie	n = 3	6,5 %
• Individuelle Therapieplanung (Kombination)	n = 1	2,2 %

Eine Betreuung durch die Klinik der Palliativmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf ist im Laufe der Behandlung bei 26 Patientinnen (14,6 %) erfolgt und dokumentiert worden. Bei 13 Patientinnen war keine Aussage über eine mögliche Involvierung der Palliativmedizin zu treffen.

3.4.1 Operation

Insgesamt erhielten 138 Patientinnen, einschließlich des operativen *Stagings* eine Operation und 40 Patientinnen erhielten keinen Eingriff. Tabelle 36 zeigt die Verteilung auf offen oder minimalinvasiv operierte Patientinnen (laparoskopisch oder roboterassistiert) bzw. eine Konversion von Laparoskopie auf Laparotomie. Bei vier Patientinnen konnte uterus-erhaltend von vaginal operiert werden und bei 29 Patientinnen war eine *Staging*-Operation ohne weiteres operatives Vorgehen durchgeführt worden.

Tabelle 36: Operatives Vorgehen inkl. Operatives Staging

Operatives Vorgehen	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Durchgeführte Operationen	n = 138	
• davon reine Staging-Operation	n = 29	21,0 %
• Primär laparoskopisch	n = 87	63,0 %
• primär Laparotomie	n = 37	26,8 %
• Konversion Laparoskopie zur Laparotomie	n = 8	5,8 %
• Vaginal (inkl. Konisation)	n = 4	2,9 %
• Roboterassistiert	n = 2	1,5 %

Die folgenden operativen Techniken vom Uteruserhalt bis hin zur Exenteration wurden zur Therapie des Zervixkarzinoms in der untersuchten Kohorte angewandt. Uteruserhaltend im Sinne einer (Nach-)Konisation oder Trachelektomie wurde in n = 4 Fällen operiert. Eine einfache Hysterektomie erhielten 20 Patientinnen, wobei in den meisten Fällen eine totale laparoskopische Hysterektomie (TLH, n = 15) durchgeführt wurde.

Eine radikale Hysterektomie wurde hingegen bei 74 Patientinnen durchgeführt. Dabei war die häufigste durchgeführte operative Maßnahme die sogenannte „Wertheim-Operation“ (n = 37), gefolgt von der laparoskopischen radikalen Hysterektomie (LRH, n = 21).

Bei drei Patientinnen mit ausgedehnterer Tumormasse wurde ein individuelles radikales OP-Konzept mit vorderer Exenteration plus Ileumconduit, bzw. Harnblasenteilresektion mit Ureterneuimplantation gewählt.

Eine *Salvage*-Hysterektomie wurde bei drei Patientinnen durchgeführt.

Tabelle 37: Operatives Verfahren

Operatives Verfahren	Häufigkeit
• Uteruserhaltend (Konisation/Trachelektomie)	n = 8
• Einfache Hysterektomie	n = 20
- Totale laparoskopische Hysterektomie (TLH)	n = 15
• Radikale Hysterektomie	n = 74
- Wertheim-Operation	n = 37
- Laparoskopische radikale Hysterektomie (LRH)	n = 21
• Vordere Exenteration +/- Ileumconduit/Blasenteilresektion	n = 3
• <i>Salvage</i> -Hysterektomie	n = 3

Eine Angabe zur Klassifikation nach Piver war nur in 27 Fällen dokumentiert und verteilte sich wie folgt: Piver I: n = 2, Piver II: n = 1, Piver III: n = 17, Piver IV: n = 7.

Operative Konzepte bei schwangeren Patientinnen:

Individuelle Therapiekonzepte, die in die oben genannten Operationstechniken bereits einfließen, waren eine modifizierte Trachelektomie mit Cerclageanlage bei einer schwangeren Patientin bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft mit Erstdiagnose in der 26. SSW sowie eine radikale Hysterektomie mit Interruptio im selben Eingriff bei einer weiteren Patientin im Rahmen einer Schwangerschaft (7. SSW). Die dritte schwangere Patientin (17. SSW) erhielt eine laparoskopische radikale Hysterektomie einen Monat nach Schwangerschaftsabbruch.

Operation der Adnexe:

Tabelle 38 zeigt wie häufig in der Kohorte eine komplette Adnexektomie, eine Salpingektomie oder eine Ovariopexie durchgeführt wurden.

24,7 % (n = 44) erhielten keine Adnexektomie und bei 23,6 % (n = 42) war aufgrund der Datenlagen keine Aussage darüber zu treffen.

Tabelle 38: Operation im Adnexegebiet

Operation im Adnexegebiet	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
• Adnexektomie	n = 42	23,6 %
• Salpingektomie	n = 43	24,2 %
• Ovariopexie	n = 32	18,0 %
• Individuelle Vorgehensweise, z.B. partielle Ovariectomie	n = 7	3,9 %

Operations-Dauer, postoperative Liegezeit und Hämoglobin-Abfall:

Im Durchschnitt dauerte eine Operation (Schnitt-Naht-Zeit, inkl. *Staging*-Operationen) 226,29 Minuten (Median: 235 Minuten, min.: 2 Minuten (Konisation), max.: 525 Minuten). Die durchschnittliche postoperative Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug 9,29 Tage (Median: 8 Tage, min.: 0 Tage, max.: 33 Tage).

Der Hämoglobinwert fiel im Schnitt durch eine Operation um 2,3 g/dl (Median 2,25 g/dl, Standardabweichung 1,68 g/dl, min.: 1,5 g/dl, max.: 7,8 g/dl). Eine Berechnung war bei 140 Patientinnen möglich. Durchschnittlich war pro Patientin die Gabe von 0,62 Erythrozytenkonzentraten notwendig, um einen Blutverlust auszugleichen (Standardabweichung: 1,41 Erythrozytenkonzentrate, Max.: 8 Erythrozytenkonzentrate).

Komplikationen der operativen Therapie:

Bei n = 58 aller Patientinnen, die eine Operation (inkl. *Staging*-Operation) erhielten (n = 140) traten kurz- oder langfristige Komplikationen auf. Bei n = 82 hingegen lagen laut Datenlage keine Komplikationen vor. Aufgetretene Komplikationen und deren Häufigkeiten finden sich im *Tabelle 39*. Die häufigsten Komplikationen waren harnblasenassoziiert. Die postoperative Sepsis einer Patientin führte zum Tod.

Tabelle 39: Komplikationen der operativen Therapie

Komplikationen der operativen Therapie	Häufigkeit
• Harnblasen-Entleerungsstörung	n = 11
• Intraoperative Harnblasenübernähung bei Läsion	n = 10
• Harnwegsinfekt	n = 8
• Nervenaffektionen	n = 7
• Lymphozele	n = 5
• Hernienbildung	n = 5
• Wundinfektion	n = 3
• Chronisches Lymphödem	n = 3
• Subileus/Darmatonie postoperativ	n = 3
• Keloidbildung	n = 2
• Bridenileus im Verlauf	n = 2
• Fistelbildung	n = 2
• Scheidenstumpfabszess	n = 2
• Scheidenstumpfdehiszenz	n = 2
• SPDK-Dislokation	n = 2
• Beckenwandhämatom	n = 2
• Serom	n = 2
• Verstärkte postoperative vaginale Blutung	n = 2

• Sepsis	n = 2
• Intraoperative Ureterläsion	n = 1
• Intraoperative Darmläsion	n = 1
• Harnblasen-/Ureterinsuffizienz	n = 1
• Harninkontinenz	n = 1
• Platzbauch	n = 1
• Scheidenstumpfgranulom	n = 1
• Postoperative Fieber	n = 1
• Postoperative Influenza	n = 1
• Postoperative Kreislaufdysregulation mit Bewusstseinsverlust	n = 1
• Dokumentierte Adhäsionen	n = 1
• Postspinaler Kopfschmerz	n = 1
• Tuboovarialabszess	n = 1
• Analvenenthrombose	n = 1
• Poststationärer Apoplex	n = 1
• Lungenarterienembolie	n = 1

3.4.2 Primäre, adjuvante und palliative Radio-Chemo-Therapie

Etwa die Hälfte aller Patientinnen der untersuchten Kohorte (49,4 %, n = 88) hat im Laufe der Therapie des Zervixkarzinoms eine Strahlentherapie erhalten. Bei 44 dieser Patientinnen war die Radiochemotherapie die primäre (kurativ intendierte) Therapie. Eine adjuvante Behandlung nach operativer Therapie war bei 46 Patientinnen der Kohorte nötig. Bei 21 Patientinnen wurde nach Erstdiagnose ein palliatives Therapiekonzept besprochen, wobei zehn Frauen eine alleinige Chemotherapie und zehn eine kombinierte Radio-Chemo-Therapie erhielten und eine Patientin eine alleinige Radiatio. Die relative Häufigkeit in *Tabelle 40* bezieht sich auf die Gesamtkohorte von 178 Patientinnen.

Tabelle 40: Konzept der Radiochemotherapie

Konzept der Radiochemotherapie	Absolute Häufigkeit	Absolute Häufigkeit (Gesamtkohorte)
• Radiochemotherapie erhalten	n = 88	49,4 %
• Primäre Radiochemotherapie	n = 44	24,7 %
• Adjuvante Radiochemotherapie	n = 46	25,8 %
• Palliatives Konzept (Radio- und/oder Chemotherapie)	n = 21	11,8 %

Davon wurden 70 Behandlungen (79,55 %) in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Düsseldorf und 18 Behandlungen (22,45 %) extern bzw. heimatnah durchgeführt. Bei n = 4 Patientinnen blieb aufgrund der Datenlage unklar, ob sie eine Radio-/Chemotherapie extern erhalten haben oder nicht.

Im Folgenden werden die Daten der primären, palliativen und adjuvanten Radiochemotherapie zusammengefasst.

Radiatio:

Im Rahmen einer Bestrahlung umfasste das Bestrahlungsfeld bei 77,9 % (n = 67) der Patientinnen das kleine Becken mit der Tumorregion und den pelvinen Lymphabflusswegen. 16,3 % (n = 14) erhielten zusätzlich eine Bestrahlung von paraaortalen Lymphknotenmetastasen und bei 4,8 % (n = 4) wurden Organmetastasen oder Zweitmalignome mitbestrahlt. Eine Patientin erhielt eine alleinige vaginale Radiatio (Brachytherapie).

Die Durchführung eines Boosts wurde bei 44 Patientinnen und die einer Brachytherapie/eines *Afterloading* bei 35 Patientinnen dokumentiert.

Im Mittel wurde eine Gesamtstrahlendosis von 52,22 Gy (Median: 55,8 Gy, Max.: 70,4 Gy) verabreicht, wobei die meisten Patientinnen 50,4 Gy (n = 21) oder 59,4 Gy (n = 25) erhielten.

Chemotherapie:

Eine Auflistung aller verwendeten Chemotherapeutika im Rahmen einer alleinigen Chemotherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie ist in *Tabelle 41* zu finden. Am häufigsten wurde die Kombination aus Cisplatin und 5-Fluoruracil (5-FU, n = 49) verwendet. Die meisten Patientinnen haben insgesamt vier Zyklen Cisplatin und 5-FU in dreiwöchigen Abständen oder sechs Zyklen Cisplatin *mono weekly* erhalten.

Als Antikörpertherapien kamen die Substanzen Bevacizumab und Denosumab in insgesamt vier Fällen additiv zur Chemotherapie zum Einsatz.

Bei 56 aller Patientinnen wurde eine Portimplantation im Rahmen der Chemotherapie dokumentiert, bei 35 Frauen blieb unklar, ob eine Portimplantation durchgeführt wurde oder nicht.

Tabelle 41: verwendete Chemotherapeutika

Chemotherapeutika	Häufigkeit
• Cisplatin und 5-FU	n = 49
• Cisplatin mono	n = 10
• Carboplatin und Paclitaxel (mit/ohne Antikörper)	n = 8
• Mitomycin und 5-FU (mit/ohne Cisplatin)	n = 5
• Cisplatin und Topotecan	n = 4
• Carboplatin mono	n = 3
• Cisplatin und Etoposid (mit/ohne Antikörper)	n = 2
• 5-FU mono	n = 1
• Mehrfacher Wechsel bei multiplen Nebenwirkungen	n = 1
• Verwendetes Chemotherapeutikum aus Akte nicht ermittelbar (Therapie extern)	n = 8

Komplikationen der Radio(chemo)therapie:

Von allen Patientinnen, die eine Radio- und/oder Chemotherapie erhielten, gaben 48 Frauen milde bis mäßige akute Beschwerden während der Therapie an. 17 Frauen klagten dabei über schwere Beschwerden und bei vier Patientinnen musste aufgrund starker Beschwerden die Therapie abgebrochen werden. Acht Patientinnen gaben hingegen keine nennenswerten akuten Nebenwirkungen an und bei zehn Patientinnen war dies nicht zu eruieren.

Langfristige Folgen einer Radio- und/oder Chemotherapie lagen sicher bei 35 Patientinnen vor, wohingegen 23 Frauen ohne langfristige Beschwerden blieben. Bei den übrigen 29 Frauen, die eine Radio-/Chemotherapie erhalten haben, konnten mögliche Folgen nicht eruiert werden.

Am häufigsten traten als langfristige Nebenwirkungen der Bestrahlung eine chronische Strahlencolitis (n = 14, z.T. mit Stuhlinkontinenz) und Verklebungen der Vagina bis hin zur schmerzhaften Stenose und Kohabitationsunfähigkeit (n = 14) auf. Darauf folgend wurden Fisteln (n = 8, z.B. rektovaginal, davon drei mit Notwendigkeit einer Stoma-Anlage) und die Bildung einer infizierten Nekrosehöhle bzw. eines Ulcus im kleinen Becken (n = 3) angegeben (*siehe Tabelle 42*).

Tabelle 42: Komplikationen der Radio-/Chemotherapie

Komplikationen der Radio-/Chemotherapie	Häufigkeit
• Chronische Strahlencolitis (z.T. mit Stuhlinkontinenz)	n = 14
• Verklebungen bis Stenose der Vagina	n = 14
• Fisteln (z.T. mit Stomaanlage)	n = 8
• Infizierte Nekrosehöhle/Ulcus im kleinen Becken	n = 3
• Beinödeme mit Stauungsdermatose	n = 2
• Portinfektion	n = 2
• Dialysepflichtiges Nierenversagen unter Chemotherapie	n = 2
• Polyneuropathie mit Schmerzen	n = 2
• Dyspareunurie mit Libidoverlust	n = 2
• Verwachsungsbauch	n = 1
• Subileus	n = 1
• Thrombophlebitis des Arms unter Chemotherapie	n = 1
• Pneumothorax bei Portanlage	n = 1
• Nierentransplantatverlust	n = 1
• Kardiopulmonale Dekompensation	n = 1
• Tumorarrosionsblutung mit Embolisation	n = 1
• therapierefraktäre Kolitis mit Stoma	n = 1
• komplette Ischämie des Beins	n = 1
• Schmerzen bei Hämatometra	n = 1
• Harnstau	n = 1
• eine Insuffizienzfraktur des Os sacrum nach Radiatio	n = 1
• therapieassoziierte akute myeloische Leukämie	n = 1

3.5 Follow-up, Überlebens-/Mortalitäts-/Rezidivraten

3.5.1 Follow-up

Der *Follow-up*-Zeitraum (Zeitpunkt zwischen Erstdiagnose und der letzten Information über das *Outcome* der Patientin) beträgt im Durchschnitt 60,4 Monate, also ca. 5 Jahre (Median: 54,28 Monate, min.: 0,2 Monate, max.: 173,14 Monate (= 14,43 Jahre)).

3.5.2 Überlebens-/Mortalitätsrate

In der untersuchten Kohorte zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und der Mortalitätsrate ($\chi^2 (18) = 52,82$, $p < 0,001$, *Cramers V* = 0,58). Mit steigendem FIGO-Stadium steigt auch die Mortalitätsrate. Insbesondere zwischen den FIGO-Stadien IA1 und IIIB, IA1 und IVA, IA1 und IVB, IB1 und IIIB sowie IB1 und IVB zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Mortalitätsrate ($p < 0,05$).

Es gilt zu beachten, dass fünf Patientinnen, von denen aufgrund der vorliegenden Daten angenommen wurde, dass sie in der Zwischenzeit verstorben sein müssen, in diese Berechnung einbezogen sind, auch wenn deren Tod nicht offiziell dokumentiert ist. Dies waren Patientinnen, die z.B. aufgrund einer höchstpalliativen Situation in ein Hospiz verlegt wurden. Werden diese fünf Patientinnen nicht mit berechnet, erhält man folgende, ebenfalls signifikante Werte: $\chi^2 (9) = 66,24$, $p < 0,001$, *Cramers V* = 0,46 sowie den signifikanten Unterschied der Mortalitätsrate der Stadien IA1 und IVA, IA1 und IVB sowie IB1 und IVB ($p < 0,05$).

Von 157 der 179 Patientinnen lag am Ende dieser Studie eine Information darüber vor, ob die Patientin lebt oder verstorben ist. Folgende Überlebensraten bis zum Zeitpunkt des *Follow-up-Cut-offs* zeigt für die verschiedenen FIGO-Stadien *Tabelle 43*.

Eine Überlebenszeitanalyse erweist sich nicht als sinnvoll, da nur bei etwa der Hälfte aller verstorbenen Patientinnen bei der *Outcome*-Erhebung ein Todesdatum eruiert werden konnte.

Tabelle 43: Überlebensraten nach FIGO-Stadium

FIGO	IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
Absolute Häufigkeit	20	3	55	5	0	1	22	1	7	7	36
Überlebensrate	90	66,7	74,5	40,0	-	0	59,1	0	0	14,2	19,4
	%	%	%	%		%	%	%	%	%	%

3.5.3 Rezidive

Bei 19,7 % der Kohorte (n = 35) konnte das Auftreten mindestens eines Rezidivs nachgewiesen werden. Davon war bei n = 25 Patientinnen ein Rezidiv, bei n = 5 Patientinnen waren zwei Rezidive und bei n = 5 Patientinnen multiple Rezidive (mindestens drei im Beobachtungszeitraum) aufgetreten. Am häufigsten manifestierte sich ein Rezidiv im Sinne von Fernmetastasen, gefolgt von einem Lokal-/Scheidenstumpfrezidiv, lymphogenen Metastasen oder einer Peritonealkarzinose (*siehe Tabelle 44*). Da ein Auftreten von Metastasen an mehreren Lokalisationen bzw. zu unterschiedlichen Zeitpunkten möglich ist, ergibt die Summe aller Lokalisationen nicht 35. Nahezu alle Patientinnen erhielten als Rezidiv-Therapie eine (palliative) Radio- und/oder Chemotherapie bzw. *Best supportive care*.

Tabelle 44: Lokalisation Rezidiv

Grund der Erstvorstellung	Häufigkeit
• Fernmetastasen	n = 35
• Lokal-/Scheidenstumpfrezidiv	n = 28
• Lymphogene Metastasen	n = 16
• Peritonealkarzinose	n = 4

61 Patientinnen waren zum *Cut-Off*-Zeitpunkt des *Follow-ups* (08/2020) sicher frei von einem Rezidiv gewesen und bei 82 Patientinnen ließ sich zu diesem Zeitpunkt keine Aussage über mögliche Rezidive treffen. Zudem kam es bei n = 8 Patientinnen (4,5 %) zu einem Progress im Rahmen der Primärerkrankung unter bzw. kurz nach abgeschlossener Therapie.

Wie die *Kaplan-Meier-Kurve* für Frührezidive (*Follow-up* von 4 Jahren, *Abb. 16*) zeigt, ereigneten sich die meisten Rezidive in den ersten sechs bis vierzehn Monaten nach Diagnosestellung.

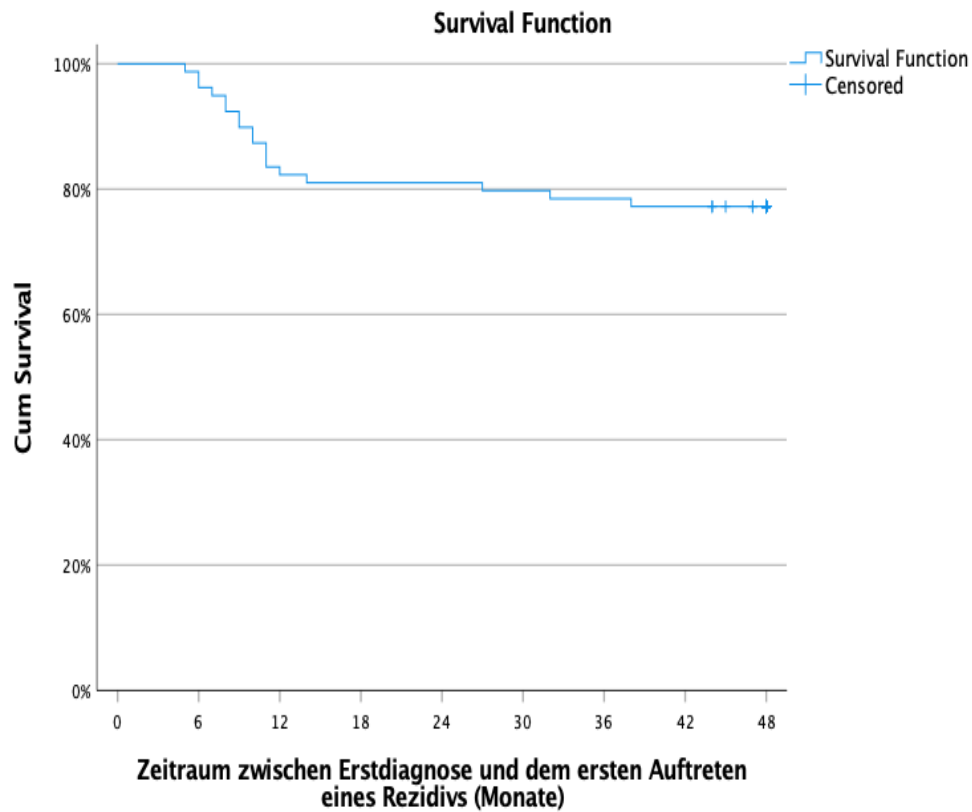


Abb. 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Auftreten eines ersten Rezidivs nach Erstdiagnose ($n = 79$, n of events = 18)

erstellt durch: Punkt.05-Statistik, Dipl.-Psych. S. Waßenberg (ehemals Ullrich)

4. Diskussion

Im Folgenden werden die erhobenen Daten des Patientinnenkollektivs im Hinblick auf die Fragestellungen der Studie diskutiert, wobei der Fokus auf der Evaluation des Stellenwerts der bildgebenden Verfahren liegt.

4.1 Lifestyle- und Risikofaktoren

Fragestellung: Wie häufig sind **vermeidbare Risikofaktoren**, wie eine HPV-Infektion, Nikotinkonsum und eine fehlende Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?

4.1.1 Relevanz der HPV-Infektion

Bei den *High-Risk*-Formen des HPV handelt es sich, wie bereits in der Einleitung erläutert, um den Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [1, 4].

In der untersuchten Kohorte ließen sich bei 95,2 % aller Patientinnen, die einen HPV-Abstrich erhielten, *High-Risk*-Formen des Humanen Papillomavirus nachweisen, wodurch die Rolle von HPV bei der Entstehung des Zervixkarzinoms unterstrichen wird.

Darüber hinaus waren 2,9 % der untersuchten Patientinnen erst nach einer extern durchgeführten Konisation abgestrichen worden und wiesen ein negatives HPV-Ergebnis auf. Hier kann jedoch davon ausgegangen werden, dass dies durch die operative Therapie erreicht wurde und vor der Konisation ebenfalls eine HPV-Infektion bestanden hat. Nur zwei der untersuchten Patientinnen (1,9 %) zeigten im Rahmen der Erstdiagnose ein negatives Testergebnis, wobei auch mit falsch negativen Ergebnissen gerechnet werden muss.

Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass Zervixkarzinome in wenigen Fällen ohne den Einfluss von HPV entstehen können. Christopher Vellano und sein Team untersuchten in einer Studie am Cancer Center in Houston Zervixkarzinome genetisch und molekularbiologisch. Dabei stellte sich heraus, dass acht von 178 untersuchten Tumoren keinen Hinweis auf eine Infektion mit HPV boten, dafür Ähnlichkeiten mit dem Endometriumkarzinom zu finden waren [29].

Auch, wenn nur 3 % aller Patientinnen mit einer HPV-Infektion schließlich an einem Zervixkarzinom erkranken, und andere Cofaktoren eine Ausheilung des Virus verhindern bzw. einen Progress von

Dysplasien bis hin zum Karzinom fördern [4], unterstreichen die hohen Zahlen von HPV-positiven Patientinnen noch einmal deutlich die Rolle des HP-Virus bei der *Karzinogenese* des Zervixkarzinoms. Da seit 2007 eine HPV-Impfung durch die STIKO des Robert Koch Instituts empfohlen wird (seit 2018 für Mädchen und Jungen zwischen 9 und 14 Jahren) [3], handelt es sich beim Zervixkarzinom inzwischen zumindest um eine teilweise vermeidbare Erkrankung, deren Hauptrisikofaktor durch eine HPV-Impfung minimiert werden kann. Dennoch bietet selbst der nonavalente Impfstoff Gardasil 9® keinen vollständigen Schutz vor der Entstehung eines Zervixkarzinoms, da auch weitere, im Impfstoff nicht miteingefasste HPV-Typen ein Zervixkarzinom auslösen können [14].

Das deutsche Krebsforschungszentrum gibt die Impfquoten von 15-jährigen Mädchen mit 31,3 % bis 36 % an [30]. Laut einem epidemiologischen Bulletin des Robert Koch Instituts waren im Jahr 2018 hingegen bundesweit 43 % der 15-jährigen und 51,1 % der 18-jährigen Mädchen vollständig gegen HPV geimpft [31]. Ein flächendeckender Schutz kann jedoch erst bei Impfquoten über 70 % erreicht werden [30]. Als Gründe für die niedrigen Impfquoten nennt das deutsche Krebsforschungszentrum neben dem deutschen Impfsystem auch das Verhalten von Ärzt*innen, Jugendlichen und deren Eltern [30]. So sei die Zuständigkeit für die HPV-Impfung nicht eindeutig geklärt und die Impfung werde von Ärzten nicht oft genug aktiv empfohlen. Zudem sei die Bevölkerung nur unzureichend über die Impfung aufgeklärt, einige Eltern hätten Bedenken bezüglich des Impfstoffs und Jugendliche seien allgemein eine Gruppe, die selten zu Ärzt*innen gehe und damit schlecht erreicht werde [30].

Es ist also notwendig, die HPV-Impfung als eine Impfung gegen Krebserkrankungen (bei Männern und Frauen) stärker in der Bevölkerung zu etablieren und Impfquoten über 70 % zu erreichen. Dabei lässt sich nicht nur das Risiko eines Zervixkarzinoms mit Hilfe einer HPV-Impfung und Nikotinverzicht reduzieren. Viele weitere HPV-assoziierte Läsionen, wie das Vulvakarzinom, das bei zwei Patientinnen der Kohorte simultan zum Zervixkarzinom vorlag, das Analkarzinom, das ebenfalls bei einer Patientin im Rahmen der Erstdiagnose auffiel, sowie diverse Kopf-Hals-Tumore weisen eine ähnliche Karzinogenese wie das Zervixkarzinom auf und wären zum großen Teil durch die oben genannten Maßnahmen vermeidbar [32]. Eine im Jahr 2018 veröffentlichte finnische *intention-to-treat* Studie von Luostarinen et al. konnte den Nutzen einer HPV-Impfung ebenso nachweisen. Dort zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Entstehung von HPV-assoziierten invasiven Tumoren zwischen der geimpften (n = 0 Karzinomfälle) und der nicht geimpften Gruppe (n = 10 Karzinomfälle) [5].

Da die HPV-Infektion maßgeblich mit sexuellen Risikofaktoren in Zusammenhang steht, könnte auch eine frühzeitige Aufklärung von Mädchen und Jungen, beispielsweise im Rahmen des Sexualekundeunterrichts in der Schule, eine wichtige Maßnahme zur Verhinderung von genitalen Infektionen sein. Eine HPV-Impfung sollte aufgrund der höheren Effektivität bestenfalls bereits bei Kinderärzt*innen im Alter von 9–14 Jahren und vor dem ersten sexuellen Kontakt stattfinden [3, 33].

Die Annahme, dass zu Beginn des Erhebungszeitraums dieser Studie (2006) HPV weniger häufig getestet wurde als gegen Ende des Erhebungszeitraums, hat sich bestätigt, auch wenn sich kein monotoner Anstieg in der Zahl der Tests zeigte. Im Jahr 2008 erhielt Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen zudem den Nobelpreis für Medizin für seine Arbeit in der Krebsforschung, bei der er HPV als Auslöser für das Zervixkarzinom erkannte, wodurch die Entwicklung eines Impfstoffes möglich wurde [34]. Dieses historische Ereignis, in Kombination mit der Impfeempfehlung der STIKO, könnten zudem das Augenmerk auf eine HPV-Testung gelenkt haben.

4.1.2 Relevanz des Nikotinabusus

Neben der HPV-Infektion gibt es weitere relevante und ebenfalls vermeidbare Cofaktoren, die eine Ausheilung der Virusinfektion verhindern und einen Progress der Dysplasien bis hin zum Karzinom fördern können [4]. Darunter fällt vor allem der Risikofaktor Nikotinkonsum. Studien zeigen, dass Nikotinkonsum das Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms im Vergleich zu Nichtrauchern verdoppelt [35]. Das Risiko ist dabei selbst bei Patientinnen mit einem negativen HPV-Status erhöht. Je länger und je ausgeprägter der Nikotinkonsum, desto höher das Risiko an einem Zervixkarzinom zu erkranken [35].

In der untersuchten Kohorte gaben 41,0 % der Patientinnen an zu rauchen, 47,2 % gaben an Nichtraucher zu sein und bei 11,8 % war über das Rauchverhalten retrospektiv keine Aussage zu treffen. Rechnet man die fehlenden Angaben heraus, erhält man 46,5 % Raucher und 53,5 % Nichtraucher, wobei davon ausgegangen werden kann, dass zum Beispiel aus Gründen der Stigmatisierung die Frage nach dem Nikotinkonsum nicht immer wahrheitsgemäß beantwortet wurde und die Dunkelziffer rauchender Patientinnen durchaus noch größer sein könnte.

In der Gesamtbevölkerung liegt der Anteil rauchender Frauen laut Bundesministerium für Gesundheit hingegen bei 20,8 % [36]. Es zeigt sich also eine deutliche Differenz zwischen dem Anteil rauchender Frauen in der Kohorte und der Allgemeinbevölkerung und damit ein weiterer vermeidbarer

Risikofaktor gegen den präventiv vorgegangen werden kann. Hier sind beispielsweise Kampagnen gegen Tabakkonsum in Schulen wie „Aufklärung gegen Tabak“ [37] oder auch Warnbilder auf Zigarettenschachteln zu nennen. Zudem startete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Rahmen der Corona-Pandemie eine weltweite Anti-Nikotin-Kampagne, da Raucher eine erhöhte Gefahr für ernsthafte Erkrankungen mit COVID-19 aufwiesen [38], deren positive Auswirkungen sich aber zudem auf alle nikotinabhängigen Krebs- und kardiovaskulären Erkrankungen beziehen können.

Ob und inwieweit diese und ähnliche präventiven Maßnahmen das Rauchverhalten in der Gesellschaft, insbesondere in der Jugend, maßgeblich verändern werden und wie hoch der Effekt auf die Gesundheit sein wird, wird sich im Laufe der Zeit zeigen.

4.1.3 Relevanz der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung

In dieser Studie zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung und dem FIGO-Stadium der Patientinnen in der Kohorte. Je länger der Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung zurücklag, desto höher war durchschnittlich das Tumorstadium bei Erstdiagnose ($X^2(35) = 71,92$, $p < 0,001$, *Cramers V* = 0,33).

Dies betont die Wichtigkeit und den Nutzen des jährlichen Pap-Abstriches (bzw. alle 3 Jahre ab einem Alter von 35 in Kombination mit einem HPV-Test) als sekundärpräventive Maßnahme [2, 11].

Bei 9,1 % der Frauen, die angegeben haben im Laufe des letzten Jahres vor Erstdiagnose an einer Vorsorgeuntersuchung teilgenommen zu haben, lag ein metastasiertes Zervixkarzinom vor. Kritisch gesehen werden muss hier allerdings, dass ein Abstrich im Laufe des letzten Jahres nicht gleichbedeutend mit einer regelmäßigen, jährlichen Vorsorgeuntersuchung ist und bei der Angabe der Patientin auch die Konsultation der Frauenärztin oder des Frauenarztes mit Symptomen gemeint sein kann, im Rahmen derer sich ein auffälliger Pap-Abstrich zeigte. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass ein Zervixkarzinom bei der Vorsorgeuntersuchung unerkannt geblieben ist. Die Testgüte des Pap-Abstriches mit einer Sensitivität von ca. 50 % und einer Spezifität von über 95 % zeigt, dass kein Test eine hundert prozentige Sicherheit mit sich bringt [39]. Zudem ist die Qualität des Pap-Abstriches stark abhängig von der richtigen Ausführung [9].

Im Zuge des Auftretens höherer FIGO-Stadien bei Aussetzten der Vorsorgeuntersuchung für mehrere Jahre kommt die Frage auf, ob ab einem Alter von 35 ein Pap-Abstrich in Drei-Jahres-Intervallen gerechtfertigt ist. Dieser findet daher in Kombination mit einem HPV-Abstrich statt, der bei einem

negativen Befund kein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom in den nächsten sieben Jahren zu befürchten lässt [4].

Positiv zu werten ist das vom Gemeinsamen Bundesausschusses im Januar 2020 verabschiedete Programm, bei welchem Frauen im Alter von 20 bis 65 Jahren in regelmäßigen Abständen durch ihre Krankenkassen über die Möglichkeit der Krebsfrüherkennung sowie den Nutzen, aber auch die Risiken der Untersuchungen informiert werden sollen [12]. Noch bleibt abzuwarten, ob das Programm die Aufmerksamkeit in der Gesellschaft zunehmend auf die Krebsfrüherkennung lenken und die Teilnahme an dieser erhöhen wird.

Fraglich ist, ob die obere Altersgrenze für das Anschreiben (von 65 Jahren) das Signal senden könnte, Vorsorgeuntersuchungen seien im höheren Alter nicht mehr notwendig, auch wenn die genannte Alterspanne den Erkrankungsgipfel des Zervixkarzinoms abdeckt. Der Beschluss des G-BA sollte ein Anreiz für weitere bundesweite Präventions-Kampagnen zum Thema „Risikovermeidung und Früherkennung des Zervixkarzinoms“ sein.

4.2 Interpretation TNM-/FIGO-Stadien im Patientinnenkollektiv

Fragestellung: Wie verteilen sich die **TNM-/FIGO-Stadien im Patientinnenkollektiv**, insbesondere in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung?

Als Grundlage für diese Fragestellung wird zunächst die Altersverteilung der Kohorte beleuchtet.

4.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter der Kohorte lag mit 48,44 Jahren (Median: 46 Jahre) im erwarteten Bereich des Erkrankungsgipfels zwischen 40–59 Jahren [1], jedoch etwas unter dem vom Robert Koch-Institut angegeben durchschnittlichen Erkrankungsalter von 53 Jahren [2]. Man sieht in der Kohorte einen sprunghaften Anstieg der Karzinome etwa ab dem 30. Lebensjahr und einen stetigen Abfall nach dem 50. Lebensjahr.

Es zeigte sich bei der statistischen Auswertung ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und dem Alter der Patientin, ein höheres Tumorstadium ging mit einem höheren Alter einher, in sehr jungem Alter kam das Zervixkarzinom nur sehr selten vor. Ein möglicher Grund hierfür könnte in der Karzinogenese des Zervixkarzinoms liegen, welche sich bei einer persistierenden HPV-*high-risk*-Infektion über non-invasive Vorstufen erstreckt [4]. Daraus ließe sich der Schluss ziehen, dass mit steigendem Alter, sofern diese nicht frühzeitig entdeckt werden, höhere Tumorstadien bei Erstdiagnose vorliegen. Während protektive Faktoren im Alter möglicherweise wegfallen, erhöht sich das Erkrankungsrisiko durch fortbestehende Risikofaktoren, wie z.B. ein Nikotinkonsum oder eine das Immunsystem supprimierende Erkrankungen.

Darüber hinaus ist es denkbar, dass postmenopausale Patientinnen seltener eine Frauenärztin bzw. einen Frauenarzt aufsuchen, während prämenopausale Patientinnen eine gynäkologische Praxis neben der Vorsorgeuntersuchung z.B. bezüglich der Themen Verhütung oder Kinderwunsch konsultieren und daher häufiger im asymptomatischen Stadium diagnostiziert werden. In dieser Studie zeigte sich, wie bereits im Kapitel 4.1.3 „Relevanz der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchung“ erläutert, ein signifikanter moderater Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vorsorgeuntersuchung und dem FIGO-Stadium, was die Wichtigkeit einer regelmäßigen Vorsorge widerspiegelt.

4.2.2 Interpretation der Verteilung auf die Stadien (FIGO/TNM)

Beim Vergleich der Verteilung von Fällen auf die FIGO-Stadien mit der Verteilung auf die TNM-Stadien fällt eine Diskrepanz auf, die sich insbesondere auf die Stadien FIGO IV bzw. T4 bezieht. Diese Diskrepanz lässt sich dadurch erklären, dass nach der alten FIGO-Klassifikation (vor 2018) alle Patientinnen mit tumorpositiven paraaortalen Lymphknoten als metastasiert (M1) und somit FIGO IVB definiert wurden [20]. Betrachtet man nur das T-Stadium, verteilen sich viele der Fälle, die zuvor FIGO IVB zugeordnet waren, auf die T-Stadien 2b (Parameterienbefall) und 3b (Beckenwandbefall oder Hydronephrose). Daraus lässt sich auch schließen, dass gerade in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien bereits ein (paraaortaler) Lymphknotenbefall vorliegt.

Seit 2018 geht auch ein paraaortaler Lymphknotenbefall stattdessen als regionaler Lymphknotenbefall in das neue Stadium FIGO IIIC in die Stadieneinteilung mit ein [20]. Weitere Diskussionen zum Lymphknotenbefall finden sich in der Beantwortung der Fragestellung zur Genauigkeit präoperativer Diagnostik im Vergleich zum Lymphknoten-*Staging*.

Laut *S3-Leitlinie*/Robert Koch Institut verteilten sich die Neuerkrankungen in den Jahren 2009–2010 zu 62 % auf das Stadium T1, zu 25 % auf das Stadium T2, zu 8 % auf das Stadium T3 und zu 6 % auf das Stadium T4 [1]. Diese Verteilung entspricht auch in etwa den in unserer Studie erhobenen Daten zur Verteilung auf die Tumorstadien: Bei 57,3 % der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das Stadium T1, bei 19,7 % das Stadium T2, bei 12,9 % das Stadium T3 und bei 10,1 % das Stadium T4 vor. Eine leichte Verschiebung der Zahlen in Richtung der höheren Tumorstadien (T3 und T4) ließe sich durch die Zentralisierung von höhergradigen Tumorstadien in Universitätskliniken erklären.

Mit 41 % aller Erstdiagnosen kam das Stadium T1b mit Abstand am häufigsten vor. Dies entspricht auch dem klinischen Alltag.

4.3 Genauigkeit der präoperativen Diagnostik

4.3.1 Vergleich präoperativer Diagnostik mit dem endgültigen Befund in Bezug auf den Parametrienbefall

Fragstellung: Wie groß ist die Übereinstimmung des Befundes FIGO IIB zwischen den präoperativ durchgeführten bildgebenden Verfahren CT, MRT, der transvaginalen Sonographie sowie der klinischen Untersuchung und der endgültigen (postoperativen) Tumorausdehnung? Welches diagnostische Verfahren ist bezogen auf den Endbefund am genauesten und ist somit am ehesten für die Therapieentscheidung heranzuziehen?

Für die Klassifikation des Zervixkarzinoms wurden, wie bereits in der Einleitung erwähnt, sowohl die internationale FIGO- als auch die TNM-Klassifikation herangezogen. Diese stimmten bis 2018 weitgehend übereinstimmen und stützen sich auf eine rein klinische Stadieneinteilung [6], wobei dies insbesondere im eingeschränkten Zugang zu modernen operativen und bildgebenden Verfahren vieler Länder begründet lag [20]. 2018 erfolgte schließlich eine Anpassung der FIGO-Klassifikation. Die Stadieneinteilung blieb dabei prinzipiell eine klinische, allerdings dürfen Ergebnisse aus schnittbildgebenden Verfahren sowie Biopsieergebnisse (sofern verfügbar) bei der Festlegung aller Stadien miteinbezogen werden, wobei keine bestimmten Verfahren empfohlen werden [20].

Dies wirft die Frage nach dem geeignetsten bildgebenden Verfahren auf, das insbesondere in klinisch relevanten Grenzsituationen (wie einem Parameterien- oder Lymphknotenbefall) die Therapieentscheidung erleichtert und dem tatsächlichen Befund am nächsten kommt. Daher wurde in dieser Studie die Korrelation des Stadiums FIGO IIB in den bildgebenden Verfahren CT, MRT und in der transvaginalen Sonographie sowie der klinischen Untersuchung mit der endgültigen Tumorausdehnung verglichen. Dabei wurde nur eine exakte Übereinstimmung des FIGO-Stadiums IIB als richtig gewertet.

Bei der **transvaginalen Sonographie** zeigte sich in dieser Studie bezogen auf das FIGO-Stadium IIB mit einem Übereinstimmungsmaß von $\kappa = 0,01$ ($p = 0,868$) eine sehr schlechte Übereinstimmung zwischen Bildgebung und Endbefund. Dennoch soll an dieser Stelle auf die hohe Spezifität von 96,1 % hingewiesen werden.

Die Übereinstimmung in der **Computertomographie** war mit $kappa = 0,09$ ($p = 0,3$) nicht wesentlich besser. Hier muss allerdings betont werden, dass die Stärken der CT insgesamt nicht in der Beurteilung von Weichgewebe liegen und die *S3-Leitlinie* eine Durchführung zur Beurteilung des Lokalbefundes nur empfiehlt, wenn eine MRT nicht durchführbar ist [1]. Hingegen ist die Durchführung einer CT insbesondere bei der extrapelvinen Ausbreitungsdiagnostik oder im Falle eines Beckenwandbefalls (knöcherne Strukturen) sinnvollerweise heranzuziehen [1].

Die Übereinstimmung zwischen **Magnetresonanztomographie** und Endbefund war bezogen auf das FIGO-Stadium IIB mit $kappa = 0,3$ ($p = 0,015$) hingegen deutlich besser.

Die größte Übereinstimmung der untersuchten Methoden in dieser Kohorte zeigte jedoch mit einem Übereinstimmungsmaß $kappa$ von 0,75 ($p < 0,001$) die **klinische Untersuchung (inkl. Narkoseuntersuchung, Zysto- und Rektoskopie)** im direkten Vergleich mit den oben genannten bildgebenden Verfahren.

Epstein, Testa et al. zeigte in der Studie „*Early-stage cervical cancer*“ (2013) einen signifikanten Zusammenhang sowohl zwischen MRT und Histologie als auch zwischen Sonographie und Histologie ($p < 0.001$) in Bezug auf die Parametrieninfiltration, wobei die Sonographie eine bessere Übereinstimmung zeigte als die MRT [40].

Studien, wie z.B. *Computed tomography and magnetic resonance* von Bipat, Glas et al. (2003) oder *Clinical examination versus magnetic resonance* von Thomeer, Gerestein et al. (2013) zeigten bereits, dass die MRT zur Beurteilung der lokoregionären Ausbreitung inklusive der Beurteilung der Infiltration von Nachbarorganen bzw. Weichgewebe der CT und der klinischen Untersuchung als überlegen gilt [16, 17]. Die Überlegenheit gegenüber der klinischen Untersuchung (inkl. Narkoseuntersuchung, Zysto- und Rektoskopie) konnte, bezogen auf den Parametrienbefall, jedoch in der hier untersuchten Kohorte nicht nachgewiesen werden. Die genaueste Beurteilung scheint sich in der Kombination beider Verfahren zu ergeben.

Kritisch betrachtet werden muss bei der statistischen Auswertung, dass nur eine vollständige Übereinstimmung des Befundes FIGO IIB zwischen Bildgebung und endgültigem Befund verglichen wurde. Wurde eine Patientin z.B. klinisch als FIGO IIB eingestuft, während des operativen *Stagings* stellte sich jedoch ein Beckenwandbefall heraus (FIGO IIIB), waren bei dieser Patientin zwar ebenfalls die Parametrien befallen, es gab jedoch keine Übereinstimmung der Befunde. Dies wird in der

klinischen Relevanz des Unterschieds zwischen FIGO IIB (kann je nach patientenindividuellen Faktoren sowohl primär operiert als auch radiochemotherapiert werden) und anderen FIGO-Stadien, z.B. FIGO IIIB (keine primäre Operation empfohlen) begründet. Auch der Unterschied zu niedrigeren FIGO-Stadien z.B. IB (wird bei tumornegativen Lymphknoten in der Regel operativ behandelt) ist klinisch relevant.

Zudem kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie weit der tatsächliche Befund von dem in der Bildgebung erhobenen Befund entfernt ist und ob dieser über- oder unterschätzt wurde.

Im Rahmen der 2020 veröffentlichten Uterus-11 Studie, welche ein laparoskopisches (operatives) mit einem rein klinischen *Staging* bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB bis IV verglich, zeigte sich ebenfalls eine Überlegenheit des laparoskopischen *Stagings* gegenüber dem klinischen *Staging* bezogen auf Patientinnen im FIGO-Stadium IIB; in den höhergradigen Tumorstadien war hingegen keine Überlegenheit zu erheben [41]. Dies verdeutlicht erneut die Relevanz des Grenzbefundes „Parametrienbefall“ (FIGO IIB) und die Wichtigkeit der sicheren Diagnostik für eine optimale Therapieentscheidung in diesem Tumorstadium.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse die Aussage der Leitlinie, dass eine Stadieneinteilung allein auf Grundlage von Ergebnissen der Bildgebung nicht sinnvoll zu sein scheint. Dennoch sollte gerade in unklaren Fällen zusätzlich zur klinischen Untersuchung und dem operativen *Staging* auch die Bildgebung zur Gewinnung weiterer Informationen herangezogen werden. Auch wenn die klinische Untersuchung eine deutlich höhere Übereinstimmung mit dem endgültigen FIGO-Befund zeigte, bringt erst ein operatives *Staging* die Gewissheit über das tatsächliche Tumorstadium, insbesondere bezogen den Lymphknotenbefall (nach histologischer Untersuchung). Hier müssen die Nebenwirkungen einer Operation bzw. einer Lymphonodektomie zu Gunsten der genauen Stadieneinteilung und damit optimalen Therapieplanung sowie Prognoseeinschätzung in Kauf genommen werden. Dies wird im folgenden Kapitel genauer thematisiert.

4.3.2 Vergleich von Bildgebung und operativem *Staging* in Bezug auf den Lymphknotenbefall

Fragestellung: Wie groß ist die Übereinstimmung des Lymphknotenstatus in den bildgebenden Verfahren CT und MRT mit dem histologischen Befund des operativen Lymphknoten-*Stagings*? Welches diagnostische Verfahren ist bezogen auf den Endbefund am genauesten und ist somit am ehesten für die Therapieentscheidung heranzuziehen?

In Anlehnung an den bereits beschriebenen Vergleich des präoperativen Befundes bezogen auf den Parametrienbefall mit dem endgültigen Befund wurde auch die Übereinstimmung der Befundung von Lymphknotenmetastasen in den bildgebenden Verfahren CT und MRT mit dem histologischen Befund des Lymphknoten-*Stagings* verglichen.

Liegt bei einer Patientin mit Zervixkarzinom ein pelviner Lymphknotenbefall vor, verschlechtert sich dadurch zum einen das Tumorstadium (im Vergleich zum Lokalbefund) und damit schließlich auch die Prognose [1]. Dies zeigen auch Studien wie „*Prognostic significance of histology*“ von Macdonald, Chen et al. (2009), wodurch die Wichtigkeit der Erhebung des Lymphknotenstatus betont wird [42].

Eine Relevanz ergibt sich ebenfalls aus der Anpassung der FIGO-Klassifikation von 2018, bei der tumorpositive paraaortale Lymphknoten nicht mehr länger als metastasierte Situation (M1) gewertet werden [20]. Studien der *Gynecologic Oncology Group* (GOG) haben zudem gezeigt, dass in den FIGO-Stadien IIB bzw. III 20–35 % aller Patientinnen bereits paraaortale Lymphknotenmetastasen und dementsprechend eine schlechtere Prognose aufwiesen [43]. Dies ist für die Therapieplanung und Prognoseeinschätzung sehr relevant. Auf der anderen Seite birgt eine ausgedehnte pelvine Lymphonodektomie neben den typischen Operationsrisiken insbesondere die Gefahr des Auftretens von Lymphödemen, die die Lebensqualität und psychische Verfassung einer Patientin stark beeinflussen können [21]. Auch hier müssen die Nebenwirkungen einer Operation bzw. einer Lymphonodektomie zu Gunsten der genauen Stadieneinteilung und damit optimalen Therapieplanung sowie Prognoseeinschätzung, wie bereits im vorherigen Kapitel erläutert, in Kauf genommen werden.

Bei der Auswertung der Daten im Rahmen dieser Studie zeigte sich sowohl bei der **MRT** (Übereinstimmungsmaß $kappa = 0,36$, $p = 0,009$) als auch bei der **CT** ($kappa = 0,43$, $p < 0,001$) jedoch nur eine schwache Übereinstimmung in der Positivität bzw. Negativität der Lymphknoten mit dem histologischen Ergebnis des Lymphknoten-*Stagings*, wobei sich bei der CT eine etwas bessere

Übereinstimmung nachweisen ließ als bei der MRT. Diese Ergebnisse decken sich mit der *S3-Leitlinie*, laut der die bildgebenden Verfahren keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Lymphknotenmetastasen aufweisen.

Eine 2013 veröffentlichte prospektive, multizentrische Studie von Gouy et al. untersuchte den Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei der Detektion von paraaortalen Lymphknotenmetastasen und verglich diese mit den Ergebnissen des laparoskopischen paraaortalen Lymphknoten-*Stagings* [18]. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen > 5 mm ein deutlich schlechteres Überleben aufwiesen, die Lymphknotenmetastasen mittels PET allerdings nicht detektiert werden konnten [18]. Der Einsatz der PET bleibt laut *S3-Leitlinie* Einzelfällen bzw. einer Rezidivsituation vorbehalten und findet keine Anwendung in der routinemäßigen Ausbreitungsdiagnostik des Zervixkarzinoms [1, 18]. Aufgrund der damit einhergehenden äußerst seltenen Durchführung einer PET in unserer Kohorte war eine Aussage zur Wertigkeit dieses bildgebenden Verfahrens nicht möglich.

An dieser Stelle ist auch auf die **Sentinel-Biopsie** hinzuweisen, die inzwischen in Frühstadien des Zervixkarzinoms regelhaft durchgeführt wird, in dem Erhebungszeitraum der Studie jedoch in erster Linie bestimmten Stadien und Fragestellungen bei fehlenden Risikofaktoren vorbehalten war.

Laut S3-Leitlinie kann bei beidseits negativen Sentinel-Lymphknoten auf eine anschließende pelvine Lymphonodektomie verzichtet werden [1]. Die Frage nach der onkologischen Sicherheit der Sentinel-Biopsien im Vergleich zur pelvinen Lymphonodektomie konnte in dieser Studie aufgrund der geringen Fallzahl an Sentinel-Biopsien in der Kohorte (n = 10) leider nicht sicher beantwortet werden. Jedoch ist zu betonen, dass es keine falsch negativen Sentinel-Biopsien gegeben hat.

Studien wie „*The role of sentinel lymph*“ von Chen-Yen Lai, Yang et al. (2018) und „*Sentinel node biopsy for lymph*“ von Kadkhodayan, Hasanzadeh et al. (2015) zeigten bereits, dass die Sentinel-Biopsie in Frühstadien des Zervixkarzinoms durchaus alternativ zu einer pelvinen Lymphonodektomie sinnvoll ist, insbesondere um langfristige unerwünschte Nebenwirkungen wie ausgeprägte Lymphödeme der Beine mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität zu vermeiden [21, 44].

Die Zukunft wird zeigen, ob sich ein (bildgebendes) Verfahren entwickeln lässt, mit welchem tumorpositive Lymphknoten so sicher erkannt werden können, so dass auf eine ausgedehnte pelvine Lymphonodektomie mit ihren akuten und möglichen langfristigen unerwünschten Nebenwirkungen verzichtet werden könnte, ohne die Qualität der Therapieentscheidung und die Evaluation der Prognose zu beeinflussen. Bislang zeigte sich leider kein bildgebendes Verfahren dem operativen *Staging* überlegen.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse somit dafür, dass die bildgebenden Verfahren CT und MRT ergänzend zur klinischen Einschätzung des Vorliegens oder der Ausdehnung eines Lymphknotenbefalls durchaus hinzugezogen werden können, eine histologische Untersuchung der Lymphknoten jedoch nicht ersetzen können. Das operative *Staging* stellt derzeit die einzige sichere Option dar, einen Lymphknotenbefall sicher zu verifizieren oder auszuschließen.

4.4 Interpretation von Überlebens-/Mortalitäts-/Rezidivraten

4.4.1 Überlebens-/Mortalitätsrate

Bei der Analyse der Überlebens-/Mortalitätsraten zeigte sich in der untersuchten Kohorte wie erwartet ein großer signifikanter Zusammenhang zwischen dem FIGO-Stadium und der Mortalitätsrate, wobei ein höheres FIGO-Stadium mit einer höheren Mortalitätsrate einherging. Die Überlebensraten zwischen 90 % im Stadium IA1 und 19,4 % im Stadium IVB entsprechen den in der Literatur aufgeführten Überlebensraten zwischen 16 % und 93 % je nach Tumorstadium (10-Jahres-Überlebensraten; Stadium I: 93 %, Stadium II: 71 %, Stadium III: 51 %, Stadium IV: 16 %) [4].

Betrachtet man die einzelnen Überlebensraten pro Stadium genauer, erscheint beispielsweise eine Rate von lediglich 66,7 % im Stadium IA2 als sehr niedrig, lässt sich aber mit der geringen Fallzahl von $n = 3$ Patientinnen erklären. Eine verstorbene Patientin fällt prozentual mit einem Anteil von 33,3 % deutlich schwerer ins Gewicht als eine Patientin in einem Tumorstadium, das deutlich häufiger vorkommt (IA1, IB1, IIB, IVB). Darüber hinaus muss bei der Betrachtung der Zahlen beachtet werden, dass 22 Patientinnen durch ein *lost to follow up* nicht in die Mortalitäts-/Überlebensrate eingegangen sind und dass der *Follow-up*-Zeitraum bei den Patientinnen zwischen ca. 3,5 und 14,5 Jahren schwankt.

4.4.2 Rezidive

Bei der Berechnung der Rezidivraten zeigte sich eindrücklich, dass die meisten Rezidive in den ersten sechs bis 14 Monaten nach Erstdiagnose auftraten, was die Kaplan-Meier-Kurve für Frührezidive im Ergebnisteil verdeutlicht. Gerade in diesem Zeitraum ist daher eine engmaschige Nachbeobachtung der Patientinnen essentiell um ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu erkennen. In der *S3-Leitlinie* zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Zervixkarzinoms wird auf Grundlage von Studienergebnissen deshalb in den ersten zwei bis drei Jahren eine Nachsorgeuntersuchung in drei- bis viermonatigen Intervallen empfohlen [1, 28].

4.5 Schlussfolgerung

Obwohl die Mortalität und Morbidität des Zervixkarzinoms in den ersten 30 Jahren nach Einführung der Vorsorgeuntersuchung mittels Pap-Abstrich 1971 stark gesunken sind, stagnieren die Zahlen in den vergangen ca. 15 Jahren, insbesondere in den höheren FIGO Stadien (ab IIB) [1, 2]. Dabei handelt es sich um eine Krebserkrankung die dank Früherkennungsmaßnahmen bereits in lokal begrenzten Tumorstadien erkannt werden könnte und gegen deren Hauptrisikofaktor HPV seit 2007 ein von der STIKO empfohlener Impfstoff verfügbar ist [3]. Hinzu kommen bei der multifaktoriellen Genese weitere vermeidbare Risikofaktoren [4].

Das Risikokollektiv der Kohorte spiegelt die allgemeinen Risikofaktoren des Robert-Koch-Instituts wider [34]. Bei 95,2 % der Patientinnen ließ sich ein high-Risk-HPV im Abstrich nachweisen und 41 % der Frauen gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an. Es zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der letzten Vorsorge und dem Tumorstadium. Je länger die letzte Vorstellung in der gynäkologischen Praxis zurück lag, desto höher war das Tumorstadium in der untersuchten Kohorte, was die Relevanz einer regelmäßigen Teilnahme am Screeningverfahren verdeutlicht. Ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms seit Einführung der HPV-Impfung ließ sich, wie zu erwarten, noch nicht verzeichnen. Studien bieten jedoch bereits vielversprechende Daten [5].

Dies lenkt die Aufmerksamkeit auf die Notwendigkeit von mehr Aufklärungsarbeit in der Gesellschaft z.B. durch Präventions-Kampagnen, denn eine regelmäßige Teilnahme am Screeningverfahren könnte in Kombination mit einer hohen HPV-Durchimpfungsrate zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms führen oder aber diese frühzeitig erkennen und das Outcome betroffener Patientinnen maßgeblich verbessern. Ein erster Schritt in eine bundesweite, organisierte Informationskampagne ist mit dem Beschluss des G-BA im Januar 2020 verabschiedet worden [12].

Bei der FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms handelt es sich auch nach deren Anpassung im Jahr 2018 weiterhin um eine weitgehend klinische Stadieneinteilung [20]. Dennoch gewinnen die bildgebende Verfahren neben der klinischen Untersuchung und dem operativen *Staging* in der neuen Leitlinie an Bedeutung und dürfen zur Festlegung des FIGO-Stadiums ergänzend mit herangezogen werden [1].

Daher wurden in dieser Studie der Stellenwert der bildgebenden Verfahren in Bezug auf den Parametrien- sowie den Lymphknotenbefall untersucht, wobei die Relevanz insbesondere in der

richtigen Festlegung des Tumorstadiums zur Therapieplanung liegt, auch um Komorbiditäten zu vermeiden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass es sich bei der MRT um das sensitivste bildgebende Verfahren handelt, um eine Parametrieninfiltration (FIGO IIB) festzustellen oder zu bestätigen, dass jedoch eine Kombination mit der klinischen Untersuchung und der Narkoseuntersuchung unerlässlich ist, um eine möglichst treffsichere Aussage zum Parametrienbefall zu treffen.

Laut *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom* weisen die bildgebenden Verfahren keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Lymphknotenmetastasen auf, insbesondere bei kleinen Lymphknotenmetastasen [1]. Dies bestätigte sich in dieser Studie: Bei der Beurteilung der Lymphknoten zeigten jedoch sowohl MRT als auch CT nur eine schwache Übereinstimmung mit dem histologischen Ergebnis des Lymphknoten-*Stagings*, wobei sich bei der CT eine etwas bessere Übereinstimmung nachweisen ließ als bei der MRT. Das operative *Staging* stellt derzeit die einzige sichere Option dar, einen Lymphknotenbefall sicher zu verifizieren oder auszuschließen, da sich in der CT-Untersuchung häufig falsch-negative Befunde zeigten. Bei Lymphknotenmetastasen ist in den meisten Fällen eine primäre kombinierte Radiochemotherapie indiziert, eine adjuvante Radiochemotherapie nach primärer Operation ist zu vermeiden und geht mit einer erhöhten Morbidität einher [1].

Das Konzept der Sentinel-Lymphonodektomie bot in der untersuchten Kohorte eine sehr gute Spezifität, wurde jedoch nur in zehn von 178 Fällen durchgeführt und könnte die Morbidität von Patientinnen im Vergleich zur radikalen pelvinen Lymphonodektomie in frühen Tumorstadien deutlich verbessern.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2014) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom
2. Robert Koch Institut (2020) Zentrum für Krebsregisterdaten - Zervixkarzinom. <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs.html>. Zugriffen: 09. November 2020
3. Robert Koch Institut (2019) HPV-Impfung Faktenblatt. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffen: 08. Dezember 2020
4. Uhl B (2018) Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung, 6. Aufl. compact. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
5. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, Paavonen J, Pukkala E, Lehtinen M (2018) Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 142(10):2186–2187. doi:10.1002/ijc.31231
6. Valet A, Steller J, Goerke K (Hrsg) (2018) Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe, 10. Aufl. German Medical Collection, Bd 89. Elsevier, Germany
7. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A (Hrsg) (2008) Gynäkologie und Geburtshilfe. 361 Abbildungen 117 Tabellen, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
8. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N (2002) Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 89(2):191–199. doi:10.1016/s0168-1702(02)00188-0
9. Seifert U, Klug SJ (2014) Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57(3):294–301. doi:10.1007/s00103-013-1903-2
10. Leitlinienprogramm Onkologie (2020) S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms
11. Hillemanns P, Friese K, Dannecker C et al (2019) Prevention of Cervical Cancer: Guideline of the DGGG and the DKG (S3 Level, AWMF Register Number 015/027OL, December 2017) - Part 1 with Introduction, Screening and the Pathology of Cervical Dysplasia. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(2):148–159. doi:10.1055/a-0818-5440
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020) Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/ambulant/frueherkennung-krankheiten/erwachsene/krebsfrueherkennung/gebaermutterhalskrebs-screening/>. Zugriffen: 21. Juli 2021
13. Wentzensen N. (2011) Molekulare Diagnostik der HPV-Infektion [Molecular diagnosis of HPV infections]. *Pathologe* 32(6):461–466
14. Fachinformation Gardasil 9®. https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil_9.pdf. Zugriffen: 21. Juli 2021
15. Fachinformation Gardasil®. <https://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/gardasil.pdf>. Zugriffen: 21. Juli 2021
16. Bipat S, Glas AS, van der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J (2003) Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 91(1):59–66. doi:10.1016/s0090-8258(03)00409-8
17. Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG (2013) Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical

- carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* (7):2005–2018. doi:10.1007/s00330-013-2783-4
18. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, Bentivegna E, Pautier P, Deandreis D, Querleu D, Haie-Meder C, Leblanc E (2013) Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol* 31(24):3026–3033. doi:10.1200/JCO.2012.47.3520
 19. Vergote I, Magrina JF, Zanagnolo V, Magtibay PM, Butler K, Gil-Moreno A, Feijoo B-D, Kimmig R, Canis M, Bourdel N, Ind T, Estape R, Persson J, Lim P, Coronado P, Ponce J, Lambaudie E, van Gorp T, Maggioni A, Narducci F, van Nieuwenhuysen E, van Trappen P (2020) The LACC Trial and Minimally Invasive Surgery in Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 27(2):462–463. doi:10.1016/j.jmig.2019.09.767
 20. Horn L-C, Brambs CE, Opitz S, Ulrich UA, Höhn AK (2019) The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new? *Pathologe* 40(6):629–635. doi:10.1007/s00292-019-00675-w
 21. Cheng-Yen Lai J, Yang M-S, Lu K-W, Yu L, Liou W-Z, Wang K-L (2018) The role of sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 57(5):627–635. doi:10.1016/j.tjog.2018.08.003
 22. Sauer G, Kurzeder C, Schneider A (2019) Impact of surgical approach on prognosis in early-stage cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 195(3):274–276. doi:10.1007/s00066-019-01426-9
 23. Geetha P, Nair MK (2012) Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. *J Minim Access Surg* 8(3):67–73. doi:10.4103/0972-9941.97584
 24. Hillemanns P, Brucker S, Holthaus B, Lampe B, Runnebaum I, Ulrich U, Wallwiener M, Fehm T, Tempfer C (2018) Stellungnahme zur LACC-Studie bei frühem Zervixkarzinom der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
 25. AGO Suisse (2019) Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
 26. Sun H, Huang K, Tang F, Li X, Wang X, Long S, Zhou S, Suolangquzhen, Zhang J, Ning R, Li S, Wang S, Ma D (2018) Adjuvant chemotherapy after surgery can improve clinical outcomes for patients with IB2-IIIB cervical cancer with neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery. *Sci Rep* 8(1):6443. doi:10.1038/s41598-018-24413-z
 27. Ommer A (2017) Leitlinie Rektovaginale Fistel
 28. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M (2009) Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 114(3):528–535. doi:10.1016/j.ygyno.2009.06.001
 29. Ärzteblatt (2017) Genomanalyse: Nicht alle Zervixkarzinome werden durch HPV ausgelöst. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/72663/Genomanalyse-Nicht-alle-Zervixkarzinome-werden-durch-HPV-ausgeloeset>. Zugegriffen: 22. Juli 2021
 30. Deutsches Krebsforschungszentrum (2020) Impfung gegen HPV-Infektionen. Aus der Wissenschaft - für die Politik, Heidelberg

31. Robert Koch Institut (2020) Epidemiologisches Bulletin - Impfstatus der Kinder und Jugendlichen in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/32-33_20.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffen: 17. Dezember 2020
32. Erdmann R S2k-Leitlinie HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut
33. Horn J, Damm O, Kretzschmar M, Deléré Y, Wichmann O, Kaufmann A, Krämer A, Greiner W, Mikolajczyk R (2013) Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland. Überarbeiteter Abschlussbericht
34. Deutsches Krebsforschungszentrum Nobelpreis für Medizin 2008 geht an Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen. <https://www.dkfz.de/de/zurhausen/nobelpreis-uebersicht.html>. Zugriffen: 21. Juli 2021
35. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M et al (2014) Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 135(2):453–466. doi:10.1002/ijc.28666
36. Bundesministerium für Gesundheit (2020) Rauchen. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html#:~:text=In%20Deutschland%20rauchen%20insgesamt%2023,zu%2020%2C8%20Prozent%20rauchen>. Zugriffen: 07. Dezember 2020
37. Aufklärung gegen Tabak e.V. Aufklärung gegen Tabak. <https://gegentabak.de/>. Zugriffen: 17. Dezember 2020
38. Ärzteblatt (2020) Rauchen: WHO startet Anti-Nikotin-Kampagne. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/114638/Rauchen-WHO-startet-Anti-Nikotin-Kampagne>. Zugriffen: 17. Dezember 2020
39. Klug S, Blettner M (2003) Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening: Stand der Dinge und Zukunftsperspektiven. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/35199/Zervixkarzinom-HPV-Infektion-und-Screening-Stand-der-Dinge-und-Zukunftsperspektiven>. Zugriffen: 22. Juli 2021
40. Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, Di Legge A, Ameye L, Atstupenaite V, Valentini AL, Gui B, Wallengren N-O, Pudaric S, Cizauskas A, Måsbäck A, Zannoni GF, Kannisto P, Zikan M, Pinkavova I, Burgetova A, Dundr P, Nemejcova K, Cibula D, Fischerova D (2013) Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound - a European multicenter trial. *Gynecol Oncol* 128(3):449–453. doi:10.1016/j.ygyno.2012.09.025
41. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, Budach V, Hertel H, Mustea A, Sehouli J, Scharf J-P, Ulrich U, Ebert A, Piwonski I, Kohler C (2020) Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 30(12):1855–1861. doi:10.1136/ijgc-2020-001973
42. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK (2009) Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 32(4):411–416. doi:10.1097/COC.0b013e31819142dc
43. Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, Barnhill DR, Okagaki T (1990) Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis--a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38(3):425–430. doi:10.1016/0090-8258(90)90085-y
44. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R (2015) Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and

meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol* 41(1):1–20.
doi:10.1016/j.ejso.2014.09.010

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir die Umsetzung meiner Doktorarbeit ermöglicht und mich auf diesem Weg unterstützt haben. Dazu zählt auch jede Patientin dieser Studie, ohne die eine Datenerhebung und -analyse nicht möglich gewesen wäre.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Tanja Fehm bedanken, insbesondere für die Überlassung dieses besonders spannenden Themas.

Frau Dr. med. Anne Kathrin Volkmer möchte ich als Betreuerin meiner Dissertation für die stetige und intensive Zusammenarbeit danken, ebenso meinem Co-Betreuer Herrn Professor Dr. med. Stephan Gripp für die Unterstützung.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an Frau Schöttler für die großartige Hilfe bei der Aktenanforderung aus dem Archiv, an Frau Knop aus dem Genitalkrebszentrum für den Einsatz bei der ZEMA-Abfrage und an Herrn Dipl.-Psych. S. Waßenberg (ehemals Ullrich) der „punkt.05“-Statistikberatung der mich bei einem Teil meiner statistischen Auswertung kompetent unterstützt hat. Meiner Cousine Larissa Görke danke ich herzlich für das Korrekturlesen und die wertvollen Verbesserungsvorschläge.

Schließlich bedanke ich mich bei meinem Mann und meinen Eltern von Herzen für die tagtägliche Unterstützung, den Zuspruch und das Vertrauen, dass sie mir entgegenbracht haben.