

Aus der Klinik für Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die prognostische Bedeutung von tumorbefallenen
Lymphknoten im paraaortalen Bereich bei Frauen mit einem
Zervixkarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Havenstein
geb. Plock

aus Erfurt

Datum der Promotion: 18.12.2020

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 3

Abkürzungsverzeichnis 5

Abbildungsverzeichnis 6

Tabellenverzeichnis 7

Abstrakt 8

1. Einleitung 10

1.1 Das metastasierte Zervixkarzinom 10

1.1.1 Bedeutung, Lokalisation und Epidemiologie von LK-Metastasen 10

1.1.2 Die Pathophysiologie der LK-Metastasen 12

1.1.3 Das Staging der LK-Metastasen 14

1.2 Das FIGO-Stadium IVB 17

1.3 Prognostische Daten bei LK-Metastasen 18

1.3.1 Paraaortale LK-Metastasen 18

1.3.2 Pelvine LK-Metastasen 21

1.3.3 Vergleich des Überlebens paraaortaler zu pelviner LK-Metastasen 22

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit: Die prognostische Bedeutung paraaortaler LK-Metastasen 24

3. Methodik 25

3.1 Studiendesign 25

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien 25

3.1.2 Datenerfassung 26

3.1.3 Endpunkte 26

3.2 Patientinnen 27

3.3 Die laparoskopische LNE 27

3.4 Ethische Aspekte 28

3.5 Statistik 28

3.5.1 Die deskriptive Statistik 28

3.5.2 Methoden der induktiven Statistik 29

4. Ergebnisse 31

4.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs 31

4.1.1 Ursachen des Ausschlusses 31

4.1.2 Alter 31

4.1.3 Beobachtungszeitraum 34

4.2 Operatives Staging 36

4.2.1 Grading 36

4.2.2 Histologie 38

4.2.3 Blut- und Lymphgefäßinvasion 40

4.2.4 Blasenbefall 41

4.2.5 Rektumbefall 42

4.2.6 Tumordurchbruch 42

4.2.7 Abdomenaussaat 42

4.2.8 Befall des Skalenus-LK 43

4.2.9 Spülzytologie 43

4.3 Lymphonodektomie 43

4.3.1 Paraaortale LNE 43

4.3.2 Pelvine LNE 44

4.3.3 Anzahl der entfernten und befallenen LK 45

4.4 Betrachtung der prä- und postoperativen Stadien 47

4.5 Rezidivgeschehen und -lokalisationen	49
4.6 Überlebenszeitanalyse	50
4.6.1 Erkrankungsspezifisches Überleben	50
4.6.2 Rezidivfreies Überleben.....	53
5. Diskussion	57
5.1 Diskussion der Ergebnisse	57
5.1.1 Personenbezogene Merkmale.....	57
5.1.2 Morphologische Parameter.....	59
5.1.3 Staging-Befunde	63
5.1.4 Die laparoskopische LNE	64
5.1.5 Prä- und postoperative Stadien	66
5.1.6 Rezidivgeschehen und -lokalisationen.....	67
5.1.7 Diskussion der Überlebenszeitanalyse	68
5.2 Diskussion des Studiendesigns, der Methodik und Statistik sowie Limitationen der Arbeit	73
6. Zusammenfassung	75
7. Literaturverzeichnis	76
8. Eidesstattliche Versicherung.....	90
9. Lebenslauf	91
10. Danksagung	93

Abkürzungsverzeichnis

LK	Lymphknoten
ÜZ	Überlebenszeit
CCRT	kombinierte Radiochemotherapie
LNE	Lymphonodektomie
DSS	erkrankungsspezifische Überlebensrate
vs.	versus
RFS	rezidivfreie Überlebensrate
LN	Lymph node
bzw.	beziehungsweise
paa	paraaortal
pelv	pelvin
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
tLNE	therapeutische Lymphonodektomie
TMMR	Totale Mesometriale Resektion
RT	Radiotherapie
CHT	Chemotherapie
SR	Überlebensrate
OS	Gesamtüberlebensrate
EFRT	Extended-field Radiotherapie
PFS	progressionsfreie Überlebensrate
DFS	erkrankungsfreie Überlebensrate
MRT	Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
GOG	Gynecologic Oncology Group
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
OP	Operation
BT	Brachytherapie
HE	Hysterektomie
u.a.	unter anderem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Aufteilung der Altersgruppen im gesamten Studienkollektiv

Abbildung 2: Die statistische Auswertung des Alters innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 3: Die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 4: Graphische Darstellung der Nachbeobachtungszeit des gesamten Studienkollektivs

Abbildung 5: Graphische Darstellung der deskriptiven Statistik der Nachbeobachtungszeit innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 6: Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des gesamten Studienkollektivs

Abbildung 7: Graphische Darstellung der Verteilung des Gradings innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 8: Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der histologischen Tumorentitäten innerhalb der gesamten Studienpopulation

Abbildung 9: Graphische Darstellung der Verteilung der histologischen Tumorentitäten innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 10: Übersicht zur Häufigkeit der paraaortalen LNE innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 11: Übersicht zur Häufigkeit der pelvinen LNE innerhalb der zwei Studiengruppen

Abbildung 12: Das DSS des gesamten Studienkollektivs

Abbildung 13: Vergleichende Ansicht des DSS der zwei Studiengruppen

Abbildung 14: Das RFS des gesamten Studienkollektivs

Abbildung 15: Vergleichende Ansicht des RFS der zwei Studiengruppen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit von LK-Metastasen

Tabelle 2: FIGO/TNM-Klassifikation des Zervixkarzinoms

Tabelle 3: Gründe für den Studienausschluss

Tabelle 4: Übersicht des Lymph- und Blutgefäßstatus im gesamten Studienkollektiv sowie in den zwei Studiengruppen

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu entnommenen und tumorbefallenen paraaortalen LK in beiden Studiengruppen

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu entnommenen und befallenen pelvinen LK in beiden Studiengruppen

Tabelle 7: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests

Tabelle 8: Übersicht der Häufigkeiten der prä- und postoperativen Stadien in den zwei Studiengruppen

Tabelle 9: Übersicht der Rezidivlokalisationen in den beiden Studiengruppen

Tabelle 10: Übersicht der Stauseinteilung zur Berechnung des DSS im gesamten Studienkollektiv und den zwei Studiengruppen

Tabelle 11: Übersicht Rezidivgeschehen innerhalb des gesamten Studienkollektivs

Tabelle 12: Charakteristika der Patientinnen mit alleiniger Radiotherapie

Tabelle 13: Übersicht der Signifikanzwerte (p) der univariaten Analyse des DSS und des RFS mittels Logrank-Test zur empfohlenen Mindestmenge zu entnehmender paraaortaler bzw. pelviner LK

Abstrakt

Hintergrund: Die lymphatische Metastasierung ist beim Zervixkarzinom prognostisch entscheidend. Während eine Tumorabsiedlung in die pelvinen Lymphknoten (LK) als günstiger angesehen wird, gelten tumorbefallene paraaortale LK als Fernmetastasierung und werden dementsprechend in den Stagingssystemen klassifiziert (FIGO: IVB; TNM: Tx, Nx, M1). Das Stadium IVB beinhaltet jedoch jegliche Organmetastasen und wird als prognostisch schlecht mit 5-Jahres-Überlebenszeiten (ÜZ) von 9-22% angesehen, weshalb eine palliative Therapie empfohlen wird. Es zeigte sich jedoch, dass unter kurativer Therapie auch bei allein paraaortalem LK-Tumorbefall ein Langzeitüberleben mit 5-Jahres-ÜZ von 35-52% möglich ist. Ziel dieser Arbeit ist eine vergleichende Survivalanalyse bei pelvinem oder paraaortalem LK-Befall nach kombinierter Radiochemotherapie (CCRT), um zu klären, ob die Zuordnung paraaortal positiver LK zur Fernmetastasierung gerechtfertigt ist.

Methodik: Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Diagnostik-, Therapie- und Nachbehandlungsdaten von Patientinnen mit einem Zervixkarzinom und einem pelvinen oder paraaortalen LK-Befall, welche in der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen 2004 und 2009 behandelt wurden.

Ergebnisse: Es konnten die Daten von 39 aus insgesamt 70 Patientinnen eingeschlossen werden. Der Vergleich der pelvin zu paraaortal positiven Patientinnen ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Alters, der Beobachtungszeit, der Staging- und Lymphonodektomie (LNE)-Befunde sowie in der Survivalanalyse. Die paraaortale Gruppe zeigte eine bessere erkrankungsspezifische Überlebensrate (DSS) nach 5 Jahren (81,5% versus (vs.) 59,7%, $p=0,164$) bei vorrangig Fernrezidiven, vor allem ossär und pulmonal. Die pelvine Gruppe zeigte dagegen eine günstigere rezidivfreie Überlebensrate (RFS) (49,8% vs. 33,7%, $p=0,548$) und ossäre sowie regionale Metastasen.

Fazit: Die vorliegende Arbeit bestätigt eine günstigere Überlebenszeit nach kurativer CCRT bei tumorbefallenen paraaortalen LK für die untersuchte Studiengruppe ähnlich der pelvinen LK-Tumorbesiedelung und deutlich besser als bei Organmetastasierung. Aufgrund der geringen Fallzahl und damit fehlenden Übertragbarkeit sind weitere randomisierende, prospektive Vergleichsstudien nötig. Bei geringer Inzidenz paraaortaler LK-Metastasen und hoher benötigter Teilnehmerzahl zum Erhalt einer statistisch aussagekräftigen Power sollten diese multiinstitutionell angelegt sein.

Abstract

Background: In uterine cervical cancer lymph node (LN) metastasis is an important prognostic risk factor. While positive LN in the pelvic region are seen as regional metastasis with a favorable prognosis, positive paraaortal LN are attributed and classified as distant metastasis (FIGO: IVB; TNM: Tx, Nx, M1). Stage IVB includes metastasis of the organs of the pelvis and with a 5-year-survival-rate of 9-22% a palliative therapy is recommended. In contrast current literature shows that for patients with positive paraaortal LN after curative therapy a longtime survival with 5-year-survival-rates between 35-52% is possible. Aim of this study is a comparative survival analysis of patients with uterine cervical cancer with tumor spread to the pelvin or paraaortal LN after CCRT to evaluate the attribution of paraaortal LN as distant metastasis.

Methods: Retrospectively we analysed the diagnostics, treatment and follow-up data of patients which were treated in the Department of Gynecology Charité – Universitätsmedizin Berlin between 2004 and 2009.

Results: 39 patients out of 70 were eligible. There was no significant statistical difference between the two study groups concerning age, follow up, results of staging and LNE or survival analysis. The paraaortal positive study group showed a better 5-year-DSS (81,5% vs. 59,7%, $p=0,164$) with more distant recurrence of the disease, especially to the lung and bone. The pelvin positive study group demonstrated a better 5-year-RFS (49,8% vs. 33,7%, $p=0,548$) and recurred mainly regionally and to the bone.

Conclusion: This Study confirms a favorable survival for patients with positive paraaortal LN after LNE and curative CCRT. The results were similar to pelvic LN-metastases and considerably better than, in the case of distant metastasis to the organs. Due to the small number of patients and consequent absence of transferability to the main population, further prospective randomized studies are necessary. Because of the low incidence of metastasis to the paraaortal LN, an inter-institutional collaboration to obtain a significant statistical power should be considered.

1. Einleitung

Das Zervixkarzinom ist trotz sinkender Inzidenz in Deutschland (2013: 9,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnerinnen) [Barnes et al., 2016] das dritthäufigste Karzinom weltweit [Jemal et al., 2011]. Sowohl das zervikale Carcinoma in situ als auch das invasive Karzinom sind mit einem mittleren Erkrankungsalter von 36 beziehungsweise (bzw.) 52 Jahren Malignome der jüngeren Frau [Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012].

1.1 Das metastasierte Zervixkarzinom

Bei Erstdiagnose liegt in circa 50% der Fälle eine Metastasierung vor, wobei davon ein Drittel als regionäre Erkrankung im Sinne von einem Befall der pelvinalen LK und 12% als primäre Metastasierung in den paraaortalen LK oder als Organmetastasen vorkommen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Eine sekundäre Metastasierung nach Primärtherapie kann ebenfalls lymphogen oder in anderen Organen sowie nach kompletter Remission oder Tumorpersistenz erfolgen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014].

Neben der kontinuierlichen, organübergreifenden Tumordinfiltration streut das Karzinom auch diskontinuierlich über Blut- und Lymphgefäße. In 5-10% aller Zervixkarzinom-Erkrankungen zeigen sich durch hämatogene Streuung verursachte Fernmetastasen, bevorzugt in der Lunge, der Leber und ossär [Stauber und Weyerstahl, 2007]. Die Metastasierung des zentralen Nervensystems, hämatogen entlang der vertebrealen Venen, kommt ebenfalls vor, ist jedoch sehr selten (0,4-1,2%) [Setoodeh et al., 2012]. Die Inzidenz für eine pulmonale Tumorabsiedlung des Zervixkarzinoms liegt zwischen 2,1% und 9,1% [Yamamoto et al., 2004].

1.1.1 Bedeutung, Lokalisation und Epidemiologie von LK-Metastasen

Der lymphogenen Tumorausbreitung in die LK kommt eine große Bedeutung zu. Zum einen ist es der häufigste diskontinuierliche Metastasierungsweg des Zervixkarzinoms [Uhl, 2006], zum anderen stellen nodale Metastasen den wichtigsten Prognosefaktor dar [Schneider und Hertel, 2004]. Ebenfalls erzeugen LK-Metastasen ab Stadium IA2 eine Veränderung der Therapiestrategie: Anstatt einer operativen Tumorentfernung wird

die primäre CCRT empfohlen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Bei positiven paraaortalen (paa) LK erfolgt außerdem die Erweiterung der Radiatio auf diesen Bereich.

Es werden die regionären (pelvinen) von fernen (paraaortalen, mediastinalen, supraklavikulären) LK-Stationen unterschieden. Zu den pelvinen (pelv) LK zählen die parazervikalen, parametranen, obturatorischen, die präsakralen und sakralen LK sowie die Nodii an den Arteriae ilicae communes, internae und externae [Stauber und Weyerstahl, 2007; Horn et al., 2010]. Die paraaortalen LK befinden sich von der Bifurcatio aortae bis zur Arteria mesenterica inferior und kranial zur Arteria renalis jeweils beidseits der Aorta abdominalis und der Vena cava. Ein Befall der pelvinen LK findet sich bei 30% aller Zervixkarzinom-Erkrankungen, positive paraaortale LK in nur circa 5-10% [Stauber und Weyerstahl, 2007]. Das Auftreten von pelvinen als auch paraaortalen LK-Metastasen steigt stadienabhängig (siehe Tabelle 1). Die paraaortale LK-Metastasierung erfolgt meistens sekundär über die pelvinen LK. Circa 25% der pelvin positiven Patientinnen zeigen gleichzeitig eine paraaortale Metastasierung [Ouldamer et al., 2012; Benedetti Panici et al., 2009]. Ein alleiniger Befall der paraaortalen LK findet sich dagegen in nur 1,1% [Ouldamer et al., 2012].

Tabelle 1: Häufigkeit von LK-Metastasen [Baltzer, 2011]

Stadium	pelvin [n=]	paraaortal [n=]
IA1	0	0
IA2	3 (0-13%)	<1
IB	18 (9-13%)	7 (0-29%)
IIA	25 (20-50%)	11 (0-23%)
IIB	31 (20-50%)	19 (7-33%)
IIIA / IIIB	45 (36-50%)	30 (17-43%)
IVA	60 (55-67%)	40 (33-67%)

Prädiktive Faktoren für das Vorhandensein von LK-Metastasen sind neben dem FIGO-Stadium auch das Tumolvolumen sowie die lymphovaskuläre Tumordinvasion [Roma et al., 2017; Lax et al., 2016b; Benedetti Panici et al., 2009; Roman et al., 1998]. Die Histologie scheint auch eine Rolle bei der Entstehung nodaler Metastasen zu spielen. So neigt das verruköse Plattenepithelkarzinom eher weniger zur lymphogenen Tumorabsiedlung [Sinn et al., 2016]. Auch wurde allgemein beim Plattenepithelkarzinom eine Korrelation zwischen der Gefäßdichte des Primärtumors und dem Auftreten von

LK-Metastasen festgestellt [Sundfjør et al., 1998].

Beim seltenen endozervikalen Adenokarzinom wurden von Diaz De Vivar et al. drei Infiltrationsmuster klassifiziert, welche unterschiedlich prädiktiv für einen LK-Tumorbefall sind. Das Infiltrationsmuster Silva A zeigt ein expansives Tumorwachstum bei erhaltenem Drüsenaufbau und teilweise erhaltener lobulärer Struktur. Es schließt eine Lymphgefäßinfiltration aus [Diaz De Vivar et al., 2013]. Das Muster Silva B beinhaltet ein limitiertes bzw. lokales invasives Tumorwachstum, ausgehend von gut erhaltenen Drüsen [Diaz De Vivar et al., 2013]. Hierbei kann ein Befall der Lymphgefäße auftreten und es wurde in 4,4% ein LK-Befall gesehen [Diaz De Vivar et al., 2013]. Das Muster Silva C weist eine diffus infiltrative Tumorausbreitung und eine signifikante Inzidenzrate von LK-Metastasen auf (24%) [Diaz De Vivar et al., 2013]. Die Autoren sehen daher eine Notwendigkeit zur LNE nur bei dem Vorliegen von Infiltrationsmuster Silva C [Roma et al., 2015]. Im Falle eines Infiltrationsmusters B wird die Sentinel-LK-Biopsie empfohlen [Roma et al., 2015].

1.1.2 Die Pathophysiologie der LK-Metastasen

Die Entstehung von LK-Metastasen ist pathophysiologisch ein komplexer Vorgang, der mit der vermehrten Ausschüttung von Cytokinen beim Wachstum des Tumors beginnt, was eine gesteigerte Lymphangiogenese peri- und intratumoral zur Folge hat [Nathanson 2003; Karaman und Detmar, 2014; Sleeman 2015; Farnsworth et al., 2018]. Der Vascular Endothelial Growth-Factor C (VEGF-C) wurde dabei als entscheidender vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor beim Zervixkarzinom beschrieben [Jain, 2002].

Tumorzellen wandern in die extrazelluläre Matrix und treten via interendotheliale Lücken in die peritumoralen Lymphkapillare über. Dies geschieht durch die Ausschüttung proteolytischer Enzyme und weiterer Chemokine sowie die Expression von Adhäsionsrezeptoren [Nathanson, 2003]. Außerdem steigt mit dem Tumorwachstum der interstitielle Druck und verschiebt den Lymphabfluss in Richtung der peritumoralen Lymphgefäße, wodurch das Flüssigkeitsvolumen im Interstitium steigt [Nathanson, 2003]. Dadurch wird einerseits das Lumen der Lymphgefäße durch anhängende Filamente vergrößert und andererseits werden interzelluläre Verbindungen geöffnet, was den Übertritt der Tumorzellen sowie Flüssigkeiten und anderer Partikel ermöglicht

[Nathanson, 2003; Farnsworth et al., 2018]. Sobald der interstitielle Druck sinkt, schließen sich die Verbindungen und ein Rückfluss wird verhindert [Nathanson, 2003]. Der Weg der Tumorzellen ist dann vielfältig. In den afferenten Gefäßen können sie zu dem ersten Sentinel-LK transportiert werden [Nathanson, 2003; Sleeman, 2015; Farnsworth et al., 2018]. Die Zielführung verläuft nicht nur osmotisch, sondern auch über Chemokine, welche durch die Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren auf Targetzellen wirken [Nathanson, 2003; Sleeman, 2015]. Die Tumorzellen als solche Targetzellen folgen nun einem Konzentrationsgefälle der Chemokine [Nathanson, 2003]. Über den subkapsulären Sinus können sie zum Cortex gelangen und sich damit in dem LK ausbreiten, um folgend über efferente Lymphbahnen die nächsten LK-Stationen zu erreichen [Nathanson, 2003; Farnsworth et al., 2018]. Eine Metastasierung über einen lymphovenösen Bypass über den Ductus thoracicus mit konsekutiven Organmetastasen ist ebenfalls möglich [Nathanson, 2003, Karaman und Detmar, 2014; Farnsworth et al., 2018]. Ebenso kommt ein Überspringen der ersten LK-Station und eine Tumorausbreitung in anatomisch fernen Strukturen vor [Farnsworth et al., 2018]. Des Weiteren kann es zudem zur Ausbildung von Transit-Metastasen durch die Anheftung und den Durchtritt von Tumorzellen am Endothelium kommen, welche im umgebenden Gewebe proliferieren [Nathanson, 2003].

Neben den beschriebenen Veränderungen zum Zeitpunkt der Tumordissimination gibt es weitere Prozesse, welche eine vorteilhafte Umgebung zum Tumorzellwachstum und zur -ausbreitung im LK, die sogenannte prämetastatische Nische, schaffen.

Diese können ebenfalls prämetastatisch, aber auch zu einem späteren Zeitpunkt nach Aktivierung ruhender Tumorzellen auftreten [Sleeman, 2015]. Zusätzlich scheint es aber auch vorbestehende endogene Prozesse zu geben, welche die Metastasenentwicklung fördern und unabhängig von der tumoralen Konditionierung auftreten [Sleeman, 2015].

Neben morphologischen und histologischen Veränderungen wie einer Lymphadenopathie gehören auch eine Modifikation immunologischer Vorgänge bezüglich der Antitumor-Antwort und der tumorinduzierten Immunsuppression dazu [Sleeman, 2015].

1.1.3 Das Staging der LK-Metastasen

Die Ausdehnung des Zervixkarzinoms wird über die TNM (Tumor, Nodus, Metastasen) - Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) und der Tumorklassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) dargestellt. Die TNM-Klassifikation basiert sowohl auf klinischen als auch histopathologischen Ergebnissen und bezieht neben dem Primärtumor auch den LK- und Metastasenstatus ein [Horn et al., 2011]. Während die pelvinen LK zur regionalen Tumorausbreitung zählen (N-Kategorie), werden paraaortale LK-Metastasen hingegen als Fernmetastasierung gewertet und bedingen das Stadium IVB bzw. jedes T, jedes N und M1 [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Horn et al., 2010] (siehe Tabelle 2).

Trotz der immensen Bedeutung für Therapie, Prognoseabschätzung und Rezidivgeschehen werden LK-Metastasen in der bisherigen FIGO-Tumorklassifikation nicht adäquat erfasst. Die Stadieneinteilung bezieht sich aktuell noch auf das klinische Staging und die kontinuierliche Ausdehnung des Primärtumors. Weitere Ergebnisse zur lokoregionären und fernen Karzinomausbreitung mittels bilddiagnostischer bzw. operativer Stagingmethoden werden zwar empfohlen, diese verändern die Stadienzuteilung jedoch nicht. Ursächlich dafür ist die höchste Erkrankungsinzidenz in Entwicklungsländern mit fehlenden diagnostischen und therapeutischen Ressourcen [Pecorelli et al., 2009; Sankaranarayanan, 2006]. In 2018 wurde im Rahmen der Aktualisierung der FIGO-Klassifikation eine Stadienzuteilung der LK-Metastasen veröffentlicht [Bhatla et al., 2019]. Wahrscheinlich angelehnt an das Staging beim Endometrium- und Ovarialkarzinom sollen pelvine und paraaortale LK dem Stadium IIIC1 bzw. IIIC2 zugeordnet werden [Bhatla et al., 2019; Horn et al., 2019]. Damit ergibt sich eine Diskrepanz zur aktuellen TNM-Klassifikation und eine Empfehlung durch die Fachgesellschaften steht aus, sodass das Staging leitlinienkonform nach den bisherigen Klassifikationen mit Zusatz der neuen FIGO-Stadien empfohlen wird [Horn et al., 2019].

Tabelle 2: FIGO/TNM-Klassifikation des Zervixkarzinoms [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]

TNM	FIGO	
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden.
T0		kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (CIS, präinvasives Karzinom) entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3).
T1	I	Tumor ist begrenzt auf die Zervix.
>T1a	IA	invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
>T1a1	IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
>T1a2	IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
T1b	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2 / IA2
>T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
>T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion > 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
>T2a	Ila	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel, aber ohne Infiltration des Parametriums)
>T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion von 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
>T2a2	Ila2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion > 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	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.
>T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
>T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere.
T4	IVA	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens.
N		regionäre Lymphknoten
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
M		Fernmetastasen
M0		keine Fernmetastasen
M1	IVB	Fernmetastasen

Während das Staging und die Einteilung der pelvinen und paraaortalen LK beim Zervixkarzinom in der FIGO-/TNM-Klassifikation aufgrund anatomischer Kenntnisse erfolgen, wurde von Höckel et al. eine Verteilung der LK-Stationen auf der Grundlage der morphogenetischen Entwicklung des Beckenbindegewebes und damit einhergehenden Lymphabflusssystems während der Embryogenese beschrieben [Höckel et al., 2012]. Hiernach entwickelt sich das pelvine Lymphsystem aus dem bilateralen iliakalen Plexus und verbindet sich aufsteigend zum bilateralen inguinalen und absteigend zum bilateralen lumbalen sowie unilateralen mesenterischen Lymphplexus [Höckel et al., 2012]. Es wurden zwei LK-Kategorien differenziert: Die primären, parietalen LK an den großen lumbopelvinen Gefäßen entstehen zwischen dem iliakalen und mesenterischen Lymphplexus [Höckel et al., 2012]. Die sekundären, kleineren LK differenzieren sich zwischen den mesenterischen Gefäßen, welche efferent vom pelvinen viszeralem Kompartiment verlaufen [Höckel et al., 2012].

Die ontogenetische Anatomie unterscheidet außerdem LK-Stationen im gleichen Stromgebiet mit bzw. ohne direkten Zufluss aus dem Primärgewebe (first-line- bzw. second-line-LK) sowie LK, welche zum nachgelagerten Stromgebiet gehören (third-line-LK) [Höckel et al., 2012]. Bezogen auf das Zervixkarzinom sind die distalen pelvinen LK (extern iliakal, parazervikal und mesometriale LK) die first-line-LK und die proximalen pelvinen LK (iliakal kommun, gluteal superior, präsakral) second-line-LK [Höckel et al., 2012]. Die third-line-LK sind die nachfolgenden LK, welche aus dem lumbalen Lymphstromgebiet im Bereich der dorsolateralen Aorta und unterhalb der Vena cava drainiert werden, sowie die paraaortalen LK [Höckel et al., 2012]. Bei Tumorbefall des Corpus uteri können paraaortale LK zusätzlich auch first-line-LK darstellen, da ein direkter uteriner Lymphzufluss zu den mesenterischen LK in der periaortalen Region ventrolateral zu den großen Gefäßen vorhanden ist [Höckel et al., 2012].

Aufgrund dieser Annahmen erfolgen das LK-Staging und die therapeutische LNE (tLNE) im Rahmen der Totalen Mesometrialen Resektion (TMMR) des Uterus nach Höckel et al. mit Entfernung der morphogenetischen Einheit des uterovaginalen Kompartiments mit dem parietalen lymphatischen Gewebe sowie Mesometrium [Höckel et al., 2005; Höckel, 2006; Höckel 2009].

1.2 Das FIGO-Stadium IVB

Das FIGO-Stadium IVB ist heterogen. Patientinnen mit unterschiedlichen Diagnosen und klinischen Situationen werden in dieses Stadium kategorisiert. Neben den fernen LK-Stationen (paraaortal, supraklavikulär) werden ebenfalls hämatogene Metastasierungen in Organe außerhalb des kleinen Beckens eingeschlossen. Aufgrund der schlechten Prognose wird für dieses Stadium eine symptomorientierte bzw. palliative Systemtherapie empfohlen [Wiebe et al., 2012, Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Klinisch werden Radiotherapie (RT), Chemotherapie (CHT), chirurgische Intervention oder eine Best Supportive Care in palliativer Intention am häufigsten durchgeführt [Nishio, 2008]. Die Literatur benennt 5-Jahres-Überlebensraten (SR) von 9-22% [Bielska-Lasota et al., 2007; Quinn et al., 2006; Zigelboim et al., 2006; Benedet, 2000]. Nishio sah in einer Studie zur Prognose von Stadium-IVB-Patientinnen eine mediane progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit von 3,8 und 11,1 Monaten. [Nishio, 2008]. Der FIGO Cancer Report 2012 beschreibt eine mittlere ÜZ von 7 Monaten [Wiebe et al., 2012].

Oishi et al. sahen im Stadium IVB eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate (OS) von 9,9% im gesamten Studienkollektiv und 40,5% bei alleinigem Nodalbefall ohne die Risikofaktoren Leukozytose und schlechter Allgemeinzustand [Oishi et al., 2016].

Im et al. verglichen das Survival von 50 Stadium-IVB-Patientinnen in Abhängigkeit vom Metastasentypus nach Extended-field Radiotherapie (EFRT) und kombinierter CHT [Im et al., 2015]. Es wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil hinsichtlich des OS und der progressionsfreien Überlebensrate (PFS) nach fünf Jahren mit 46,3 vs. 13,3% ($p=0,009$) und 35,3 vs. 13,3% ($p=0,010$) bei nodaler gegenüber viszeraler Fernmetastasierung nachgewiesen. Kim et al. sahen 2010 ebenfalls ein günstigeres Survival bei LK- gegenüber Organbefall [Kim et al., 2010]. Während diese zwei Publikationen paraaortale LK-Tumorabsiedlungen als nicht disseminiert bezeichneten und als Ausschlusskriterium festlegten, analysierte eine andere Studie 2012 die prognostische Bedeutung bei limitiertem LK-Befall im paraaortalen Bereich nach kurativer CCRT gegenüber Zervixkarzinom-Patientinnen mit supraklavikulärer LK-Metastasierung [Kim et al., 2012]. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bezüglich des RFS nach drei Jahren (57 vs. 33%, $p\leq 0,01$) zugunsten der allein paraaortal positiven Patientinnen festgestellt werden. Bemerkenswerterweise wurde aber auch in der supraklavikulären Vergleichsgruppe eine mediane ÜZ von 32 Monaten

erreicht. Chao et al. führten ebenfalls eine Untersuchung des Survivals bei limitierter Nodalmetastasierung im paraaortalen, supraklavikulären oder inguinalen Bereich nach kurativer Behandlung durch und sahen ebenso eine Verbesserung des Überlebens bei paraaortalem zu supraklavikulärem Tumorbefall (2-Jahres-OS: 50,6 vs. 24,7%) [Chao et al., 2008].

Hwang et al. führten eine Analyse der Prognose von 46 Stadium-IVB-Patientinnen nach CCRT durch. Positive paraaortale LK traten dabei mit 82,2% am häufigsten auf und die Überlebenszeiten waren deutlich länger als erwartet: Die mediane Gesamt-ÜZ betrug 26,2 Monate, das 2-Jahres-OS 31,3% [Hwang et al., 2012].

1.3 Prognostische Daten bei LK-Metastasen

1.3.1 Paraaortale LK-Metastasen

Des Weiteren wurden in den letzten Jahrzehnten im Rahmen verschiedenster Fragestellungen eine Vielzahl von Survivaldaten zum paraaortal metastasierten Zervixkarzinom publiziert, welche sich ebenfalls vom allgemeinen IVB-Stadium unterscheiden:

Kwon et al. erzielten eine erkrankungsfreie Überlebensrate (DFS) und ein OS nach fünf Jahren von 46,2 und 75% [Kwon et al., 2016].

Ng et al. und Yoon et al. sahen in Studien zur EFRT mit kombinierter CHT eine 5-Jahres-OS von 40 und 62,6% sowie ein -PFS von 32 und 43,9% [Ng et al., 2015; Yoon et al., 2015]. Kuji et al. veröffentlichten ein 3-Jahres-OS und -PFS von 72 und 54% bei 24 Patientinnen der Stadien IIB2 bis IIIB [Kuji et al., 2014]. Perry et al. verglichen das Outcome von paraaortal positiven Zervixkarzinom-Patientinnen unter CCRT vs. alleiniger RT [Perry et al., 2014]. Die mediane rezidivfreie- und erkrankungsspezifische ÜZ nach CCRT (n=47) betrug 20 bzw. 23 Monate.

Drei weitere Studien veröffentlichten in den vergangenen Jahren ihre Überlebensanalysen bei paraaortalem Nodalbefall unter CCRT nach bildgebendem Staging mittels der Magnetresonanztomographie (MRT)-, der Computertomographie (CT)- bzw. der kombinierten Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET-CT)-Diagnostik [Wu et al., 2014; Kazumoto et al., 2011; Kim YS et al., 2009; Chao et al., 2008]. Wu et al. berichten von einem 5-Jahres-OS von 29,8% und -PFS von 32% bei 55 Patientinnen. Kazumoto et al. sahen nach vier Jahren ein OS von 56,3% sowie

ein RFS von 43,8%. Bei Chao et al. betrug das 5-Jahres-OS circa 40%. Kim et al. berichten von einem OS und DFS nach fünf Jahren von 47 bzw. 42% sowie einer karzinombedingten Letalität von 45% bei 33 Patientinnen.

Eine prospektive Phase-2-Studie der Gynecologic Oncology Group (GOG) zur Festlegung der Cisplatin/Paclitaxel-Dosis bei CCRT bezog 2009 29 paraaortal positive Patientinnen ein und publizierte ein 5-Jahres-OS von 45% [Walker et al., 2009]. Eine Studie der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) zur CCRT mit Amifostin erbrachte ein OS nach 18 Monaten von 60% [Small Jr. et al., 2007]. Kim et al. veröffentlichten im gleichen Jahr ein 5-Jahres-DFS von 42% für 24 paraaortal metastasierte Fälle nach adjuvanter EFRT [Kim HJ et al., 2009]. Houvenaeghel et al. erreichten ein OS und DFS von 40 bzw. 20% fünf Jahre nach neoadjuvanter CCRT und Komplettierungs-Operation (OP), teilweise mit Exenteration bzw. unter palliativer Indikation [Houvenaeghel et al., 2006]. Auch nach zehn Jahren waren diese Werte konstant.

Eine prospektive GOG-Studie von 1998 zur Erweiterung der CCRT mittels Cisplatin um 5-Floururacil konnte eine mediane ÜZ von 20,6 Monaten und ein 3-Jahres-OS von 39% aufzeigen [Varia et al., 1998].

Grigsby et al. veröffentlichten 2001 zwei Publikationen mit Überlebenszeitanalysen paraaortal positiver Patientinnen zu verschiedenen Fragestellungen und aus differierenden Zeiträumen [Grigsby et al., 2001a; Grigsby, 2001b]. In einer Langzeitbeobachtungsstudie zur CCRT wurden Daten von 1992 bis 1995 von 30 Fällen mit Stadium I bis IV ausgewertet und ein medianes OS von 23 Monaten sowie ein 4-Jahres-OS von 29% berichtet. In einer Auswertung von 43 Fällen der Stadien I bis III im Zeitraum von 1965 bis 1993, welche mittels alleiniger RT behandelt wurden, sah man eine mediane ÜZ von 26 Monaten sowie je nach Stadium ein OS und ein DSS nach fünf Jahren von 32% bzw. 47 bis 64%.

Kim et al. publizierten 1998 die Überlebenszeitanalyse von 43 Patientinnen, welche zwischen 1982 bis 1993 nach operativem Staging unter kurativem Ansatz, zur Hälfte mittels CCRT, behandelt wurden [Kim et al., 1998]. Die mediane ÜZ mit 18 Monaten unterschied sich nicht in den frühen Stadien I bis IIA zu den fortgeschrittenen Stadien IIB bis IVB. Die SR nach fünf Jahren betrug 24%.

Stryker et al. zeigten in einer Studie mit Ergebnissen aus den Jahren 1975 bis 1989, dass damals bei paraaortalem LK-Befall nach LNE und kurativer Therapie ein Langzeitüberleben in 30% der Fälle möglich war [Stryker und Mortel, 2000].

Vigliotti et al. werteten 1992 Daten von 1966 bis 1985 nach operativem Staging mit LNE vergrößerter LK und anschließender EFRT aus. Das 5-Jahres-OS lag bei 31% sowie im Falle von Mikrometastasen sogar bei 50% [Vigliotti et al., 1992]. Die mediane Nachbeobachtungszeit von 13,5 Jahren ist die Stärke dieser Studie.

Der prognostische Benefit des operativen Stagings mit systematischer pelviner und bzw. oder paraaortaler LNE wird in der Literatur kontrovers diskutiert, obwohl per laparoscopiam mit sehr geringer Morbidität verbunden [Leblanc et al., 2007; Gold et al., 2008]. Während die einzige prospektive und randomisierte Studie von Lai et al. [Lai et al., 2003], bei jedoch geringer Fallzahl und mehreren Limitationen einen deutlichen Prognosenachteil der operativ gestagten Patientinnen aufzeigte und vorzeitig abgebrochen wurde, konnten hingegen mehrere retrospektive Studien einen Überlebensvorteil nach erfolgtem operativem Staging mit LK-Debulking aufweisen [Marnitz et al., 2005; Gold et al., 2008; Cosin et al., 1998; Hacker et al., 1995; Downey et al., 1989]. Die Entfernung einer für die Beurteilung adäquaten Anzahl von LK mit gleichzeitiger therapeutischer Senkung der Tumorlast wird als Vorzug des LK-Debulking angesehen [Gold et al., 2008; Gien und Covens, 2009]. Auf anderer Seite werden in der Literatur auch die nicht-invasive LK-Evaluation bzw. eine alleinige Exstirpation positiver LK diskutiert, um das antikanzerogene Immunpotenzial tumorfreier LK zu erhalten und die postoperative Morbidität zu verringern [Benedetti Panici et al., 2009]. Die bilddiagnostische Detektion von LK-Metastasen ist trotz sich verbessernder Methoden der operativen Evaluation mittels LNE und histopathologischer Untersuchung der LK unterlegen [Benedetti Panici et al., 2009]. Zusätzlich ist eine Verbesserung der Überlebensprognose/-ergebnisse durch eine systematische Resektion von makroskopisch-vergrößerten LK vor RT erreichbar [Ascher et al., 2001]. In einer Studie von Marnitz et al. zeigten paraaortal positive Patientinnen mit lokal begrenztem, fortgeschrittenem Tumor nach operativem Staging mit LNE einen Überlebensvorteil gegenüber Patientinnen mit radiologischem LK-Staging [Marnitz et al., 2005]. Gleichzeitig stellt jedoch die extensive LK-Entfernung einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Komplikationen dar. So steigt das Risiko für Nebenwirkungen wie die Ausbildung einer Lymphozele, Nervenschädigungen oder Verletzungen der ableitenden Harnwege mit der Anzahl entfernter LK [Benedetti Panici et al., 2009].

Studien, welche sich mit der prognostischen Bedeutung der paraaortalen und bzw. oder pelvinen LNE vor CCRT beschäftigten, erreichten nach drei Jahren ein RFS von 40%

[Chereau et al., 2012], ein OS von 100% bei einem und 56% bei zwei befallenen paraaortalen LK [Gouy et al., 2013] sowie ein DFS von über 70% bzw. 40% bei Metastasen kleiner bzw. größer als 5 mm [Leblanc et al., 2007]. Vandeperre et al. ermittelten ein OS von 40% nach zwei Jahren [Vandeperre et al., 2015]. Marnitz et al. publizierten eine 4-Jahres-SR von circa 55% nach laparoskopischen LK-Debulking beim fortgeschrittenen Zervixkarzinom [Marnitz et al., 2005]. Bei Chung et al. rezidierte oder verstarb keine der paraaortal positiven Patientinnen innerhalb der kurzen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten [Chung HH et al., 2005]. Sonoda et al. veröffentlichten in einer prospektiven Studie zum Einfluss des operativen Stagings auf die Prognose eine mittlere ÜZ von 26,5 Monaten [Sonoda et al., 2003]. Delpech et al. untersuchten die prognostische Auswirkung der LNE im Rahmen einer Komplettierungs-OP nach CHT bei paraaortalen LK-Metastasen in den Stadien IB2 und II [Delpech et al., 2007]. Das 3-Jahres-OS betrug nur 28%. Han et al. ermittelten in einer retrospektiven Studie zu den prädiktiven Faktoren von paraaortalen LK-Metastasen eine 3-Jahres-SR von 67% [Han et al., 2017].

1.3.2 Pelvine LK-Metastasen

Der Befall der pelvinen LK wird gegenüber der paraaortalen Nodalmetastasierung als prognostisch günstiger angesehen [Magrina, 2001]. Nach CCRT wurden 3-Jahres-OS von 23,1 bzw. 82% und ein -PFS von 98% [Endo et al., 2015; Liang et al., 2014; Hata et al., 2013] sowie ein 5-Jahres-DFS von circa 50 bis 58% erreicht [Milosevic et al., 2014; Ariga et al., 2013].

Li et al. sahen ein 5-Jahres-PFS von 71,1 bzw. 55,1% nach adjuvanter CCRT mit oder ohne Brachytherapie (BT) [Li et al., 2015], Lee et al. ein 5-Jahres-SR von 84,4% [Lee et al., 2013]. Okazawa et al. berichten ein 5-Jahres-OS von 63,3% und -PFS von 51,9% nach radikaler Hysterektomie (HE) und pelviner LNE sowie adjuvanter RT oder CCRT [Okazawa et al., 2012].

Des Weiteren wurden 5-Jahres-SR von 25 bis 88,2% nach primär operativer Therapie veröffentlicht [Liu et al., 2015; Kato et al., 2013; Rudtanasudjatum et al., 2011].

Gien et al. fassten 2008 in einem Review zu prognostischen sowie therapeutischen Auswirkungen pelviner LK-Metastasen 5-Jahres-SR von 47-78% zusammen [Gien und Covens, 2009].

Horn et al. schlossen 266 pelvin positive Patientinnen in eine Auswertung über die

prognostische Bedeutung von Mikrometastasen ein und erfassten einen statistisch signifikanten Unterschied beim Vorliegen von Mikro- gegenüber Makrometastasen in dem 5-Jahres-OS (63,8 vs. 48,2%) und -RFS (68,9 zu 62%) [Horn et al., 2008].

Hertel et al. stellten nach fünf Jahren ein RFS von über 55% fest [Hertel et al., 2003].

Kinney publizierte 1995 eine fallzahlstarke Studie (n=121) mit einem 5-Jahres-DFS von 40% nach LK-Debulking [Kinney et al., 1995]. In einer prospektiven GOG-Studie von Delgado et al. mit 119 Fällen hauptsächlich pelviner Mikrometastasierung und ausschließlich im Stadium IB wurde ein ähnliches 3-Jahres-DFS von 74,4% erreicht [Delgado et al., 1990].

Im Rahmen der auf ontogenetischen Prinzipien basierenden TMMR mit zusätzlicher für diese Therapiestrategie spezifischen tLNE der pelvinen LK konnten für 44 pelvin positive Patientinnen der Stadien IB bis IIB 5-Jahres-OS, -DSS bzw. -RFS von 79%, 81% bzw. 66,3% ermittelt werden [Höckel et al., 2019].

1.3.3 Vergleich des Überlebens paraaortaler zu pelviner LK-Metastasen

Die vorangegangenen Daten verdeutlichen, dass ein alleiniger Befall der paraaortalen LK prognostisch günstiger sein könnte als bisher angenommen und auch für diese Patientinnengruppe ein Langzeitüberleben nach kurativer Therapie möglich wäre. Die Überlebenszeiten liegen über den erwarteten Werten für das Stadium IVB und tendieren zu den Ergebnissen pelvin positiver Patientinnen.

Mehrere Publikationen verglichen das Überleben bei paraaortalen oder pelvinen LK-Metastasen im Rahmen verschiedenster Fragestellungen. Die veröffentlichten Ergebnisse sind heterogen. Einige Studien sahen einen prognostischen Vorteil bei pelviner Tumorabsiedlung: Chung et al. ermittelten ein 5-Jahres-DFS von 41,8% vs. 78,5% [Chung et al., 2016]. Kidd et al. publizierten 2010 in einer fallzahlstarken Studie ein DSS und RFS nach fünf Jahren von jeweils 30% für 93 paraaortal und über 50% für 264 untersuchte pelvin positive Patientinnen [Kidd et al., 2010]. Odunsi et al. sahen im Beobachtungszeitraum von 1985 bis 1998 einen signifikanten Unterschied zwischen paraaortalem zu pelvinem LK-Befall ($p=0,03$) [Odunsi et al., 2001]. Das 2-Jahres-SR betrug 44 vs. 81%. Immerhin konnte eine mediane Gesamt-ÜZ von 16,1 Monaten für die paraaortale Studiengruppe festgestellt werden. Das 5-Jahres-SR für die pelvinen Patientinnen betrug 64%. Sakuragi et al. erreichten ein 5-Jahres-OS von 25% bei paraaortalen und 81% bei pelvinen LK-Metastasen [Sakuragi et al., 1999]. Bei zwei

oder mehr tumorbefallenen LK sank das SR in der pelvinen Gruppe jedoch auf 33% ab. Del Pino et al. konnten hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in dem DFS und OS (58,9 vs. 60,6% und 61,7 vs. 65,2%) zwischen paraaortal oder pelvin positiven Patientinnen feststellen [Del Pino et al., 2013].

Und auch in anderen Publikationen nähern sich die Überlebensraten bei paraaortalem zu pelvinem Tumorbefall an: Grigsby et al. und Yamashita et al. veröffentlichten 5-Jahres-DSS von 37,5 bis 60,8% bei paraaortalem sowie 25 bis 70% bei pelvinem LK-Befall [Grigsby et al., 2004; Yamashita et al., 2005]. Magrina fasste in einem Review über die prognostische Signifikanz der paraaortalen und pelvinen LNE die Literatur der Jahre 1975 bis 1999 zusammen [Magrina, 2001]. Es wurden bei paraaortaler Tumorabsiedlung unter EFRT 5-Jahres-SR von 24 bis 50% erreicht. Bei pelviner Metastasierung lag das 5-Jahres-SR mit adjuvanter RT bei 43 bis 73%. Cosin et al. zeigten für eine größere Kohorte von 46 paraaortal und 87 pelvin nodalmetastasierten Frauen ein 5-Jahres-RFS von 43 vs. circa 50% [Cosin et al., 1998].

Dagegen konnten Goff et al. ein günstigeres 5-Jahres-OS (52 vs. 38%) und eine mediane rezidivfreie ÜZ (33 vs. 24 Monate) bei paraaortaler gegenüber pelviner LK-Metastastierung feststellen, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,65$) [Goff et al., 1999].

Nach erfolgter TMMR und tLNE ergab sich für Patientinnen mit einem Befall der paraaortalen LK ohne positive pelvine second-line-LK eine ähnliche Prognose wie bei einem alleinigen Tumornachweis in den pelvinen first-line-LK [Höckel et al., 2019].

Ursächlich dafür wird die morphogenetische Anatomie des Lymphabflusssystems des Corpus uteri, das u.a. auch direkt die mesenterischen LK im paraaortalen Bereich drainiert, diskutiert (siehe Kapitel 1.1.3, Seite 14-16)

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit: Die prognostische Bedeutung paraaortaler LK-Metastasen

Die Literatur zeigt, dass LK-Metastasen im Stadium IVB unter kurativer Therapie prognostisch günstiger sind als ein Organbefall. Vor allem bei einer limitierten Tumorabsiedlung in die paraaortalen LK werden deutlich längere Überlebenszeiten erreicht, welche auch an das Survival bei regionalem Nodalbefall in den pelvinen LK heranreichen können.

Demnach erscheint die Zuordnung positiver paraaortaler LK zu den Fernmetastasen und Stadium IVB nicht gerechtfertigt. Die publizierten Survivalanalysen zur paraaortalen und bzw. oder pelvinen LK-Metastasierung sind sehr heterogen. Sie variieren unter anderem (u.a.) im Studienaufbau, in der Patientinnenanzahl, in der durchgeführten Diagnostik und Behandlung des Karzinoms und wurden im Rahmen verschiedenster Fragestellungen erbracht.

Daher ergeben sich folgende Fragen:

- Sind die paraaortalen LK prognostisch günstiger als bisher angenommen?
- Gibt es einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Patientinnen mit paraaortal tumorbehafteten LK im Vergleich mit pelvin positiven Patientinnen?
- Ist die Zuteilung der paraaortalen LK zu den Fernmetastasen gerechtfertigt?

Keine Studie befasste sich primär mit der kritischen Überprüfung der Einstufung positiver paraaortaler LK als Fernmetastasen sowie der Zuordnung zum Stadium IVB und verglich unter diesem Aspekt das Überleben bei pelvinem LK-Befall.

Daher soll in dieser Arbeit die prognostische Bedeutung tumorbehafteter paraaortaler LK beim Zervixkarzinom an einem eigenen Kollektiv für paraaortal sowie für pelvin positive Patientinnen analysiert und verglichen werden. Ziel ist es, anhand dieser Survival-Ergebnisse herauszuarbeiten, ob die Einstufung M1 für paraaortale LK-Metastasen gerechtfertigt ist. Als Unterschied zwischen allen bisher veröffentlichten Studien und dieser ist das systematische LK-Debulking zu sehen, was einerseits einen diagnostischen Charakter hat, aber durch die Reduktion der möglichen Tumormasse ebenso eine Verbesserung der Prognose erreichen könnte.

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse prospektiv erhobener Daten aller Fälle von Frauen mit nodalpositivem Zervixkarzinom dar, welche zwischen Mai 2004 bis Juli 2009 in der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin operiert wurden. Die Identifizierung erfolgte durch eine Suche im elektronischen Erfassungssystem mittels dem ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 2009)-Verschlüsselungscode für das Zervixkarzinom (C53.9) und dem Tumorbefall der pelvinen beziehungsweise der paraaortalen LK (C77.5 und C77.2). Anhand der Behandlungsakten erfolgte die Sondierung der Fälle, welche mit einem histologisch-gesicherten Befall der pelvinen oder paraaortalen oder pelvinen und paraaortalen LK einhergingen.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden vor der Datenerfassung festgelegt:

- ein Mindestalter von 18 Jahren, ein Maximalalter von 80 Jahren
- die Diagnose eines Zervixkarzinoms mit histologisch gesichertem pelvinen, paraaortalen oder pelvinen und paraaortalen LK-Befall
- Ein operatives Staging wurde durchgeführt.
- Eine primäre CCRT bzw. alleinige primäre RT ist erfolgt.
- klinisches FIGO-Stadium IA1 bis IVA

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patientinnen mit folgenden Kriterien:

- schwere, internistische Erkrankungen in der Nebendiagnose
- keine LK-Metastasen bei Erstdiagnose
- Das klinische Stadium IVB bei Erstdiagnose vor der Staging-OP, das heißt der Primärtumor dehnt sich auf Blase oder Rektum aus bzw. überragt das kleine Becken.
- Zweitmalignome vor der Diagnose des Zervixkarzinoms
- keine leitliniengerechte Therapie bzw. keine primäre Radiochemotherapie/alleinige primäre Radiatio

3.1.2 Datenerfassung

Aus den archivierten und digitalisierten Akten der Patientinnen wurden die relevanten Daten zur Diagnosestellung, Primärtherapie und Verlauf bzw. der Nachbeobachtungszeit entnommen und in einer Datenbank mittels dem Statistikprogramm SPSS, Version 21 (Erscheinungsjahr 2012) eingegeben. Pro Patientin wurden 63 Variablen angelegt und gespeichert.

3.1.3 Endpunkte

3.1.3.1 Primäre Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden die erkrankungsspezifische und die rezidivfreie ÜZ festgelegt. Die erkrankungsspezifische ÜZ ist der Zeitraum vom Tag der Staging-OP bis zum Todestag bzw. dem Tag des letzten Kontakts.

Die rezidivfreie ÜZ beginnt ebenfalls am Operationstag und endet mit der Diagnosestellung eines Rezidivs beziehungsweise am Tag des letzten Kontakts ohne Rezidivnachweis. Wurden mehrere Rezidivlokalisationen angegeben, ging die am fernsten gelegene in die Auswertung ein.

3.1.3.2 Sekundäre Endpunkte

Sekundär sollen das gesamte Studienkollektiv sowie die zwei Studiengruppen durch folgende Variablen mittels geeigneter statistischer Methoden beschrieben und Letztere ebenfalls auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht werden:

- das Alter bei Diagnose
- Durchführung der LNE (Debulking vs. Sampling)
- das Staging: Anzahl der entnommenen und befallenen paraaortalen bzw. pelvinalen LK, prä- und postoperatives Stadium, die Histologie und das Grading, die Ausdehnung des Karzinoms (Tumordurchbruch, Tumoraussaat im Abdomen, Befall der Blase und des Rektums, Ergebnis der Spülzytologie)

3.2 Patientinnen

Primär konnten im untersuchten Zeitraum 70 Patientinnen aller FIGO-Stadien identifiziert werden. Davon entsprachen nach der Prüfung der Behandlungsunterlagen 31 (44,3%) Patientinnen nicht den für diese Studie festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 3, Kapitel 4.1.1, Seite 31).

Die restlichen 39 Frauen wurden je nach Region der LK-Metastasen einer Gruppe zugeteilt:

- paraaortale LK positiv (n=13, 33,3%)
- pelvine LK positiv (n=26, 66,7%) und paraaortal negativ

Die paraaortal positiven Patientinnen zeigten bis auf eine Patientin alle auch einen Tumorbefall der pelvinen LK.

3.3 Die laparoskopische LNE

Alle Patientinnen erhielten eine laparoskopische Staging-Untersuchung. Als erstes wurde unter Allgemeinanästhesie eine rektovaginale Tastuntersuchung durchgeführt. Nach Einführen der 10-mm-Optik am Nabel erfolgte die Inspizierung des gesamten Abdominalraums. Suspekte Befunde, vor allem auf der Leberoberfläche, wurden biopsiert und im Schnellschnitt untersucht. Ergab sich kein Anhalt auf eine Absiedlung des Tumors, folgte die genaue Inspektion hinsichtlich eines Tumordurchbruchs an der Hinter- oder Vorderwand der Zervix. Ebenfalls wurden das Septum vesikozervikale und rektovaginale auf Auffälligkeiten untersucht und gegebenenfalls Proben entnommen. Die Entnahme der Douglaszytologie erfolgte obligat. Bei makroskopisch eindeutigem Befall der Nachbarorgane wurden Biopsien zur Vermeidung von Tumorzellverschleppung unterlassen. Wenn kein Verdacht auf eine Blaseninfiltration vorlag, wurde die Harnblase mit 100-150 ml NaCl-Lösung aufgefüllt und das vesikozervikale und -vaginale Spatium bis zum Niveau der vorderen Vaginalwand präpariert. Zur histologischen Bestätigung der Tumorfreiheit der Harnblase wurden von dorsal 1-2 Proben aus der Hinterwand entnommen. Nun wurden die pelvinen LK beidseits entnommen. Dies erfolgte nach einem standardisierten Protokoll parametran

sowie paraaortal rechts und links in der Fossa obturatoria. Danach erfolgte die Spaltung des Peritoneums über der A. Iliaca communis und die Einstellung der paraaortalen Region rechts. Es wurde das gesamte LK-Paket en bloc von der rechten Überkreuzung des Ureters mit den Iliakalgefäßen bis zur Einmündung der Vena ovarica dextra in die Vena cava frei präpariert und mit einem Endobac entnommen. Anschließend erfolgte die präsakrale und inframesenterische paraaortale LNE links. Bei großem Primärtumor (>4 cm) oder wenn die paraaortalen LK makroskopisch bzw. im Schnellschnitt tumorbefallen waren, wurde die paraaortale LNE bis nach infrarenal ausgedehnt.

Aufgrund des positiven Nodalstatus wurden alle für eine primäre CCRT geplant.

3.4 Ethische Aspekte

Zur Auswertung der Daten wurden die Namen der Patientinnen anonymisiert und pseudonymisiert. Vor Beginn der Studie wurde ein Ethikkommissionsantrag (Antragsnummer EA 1/274/10) gestellt, der am 06.12.2010 bewilligt wurde.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels dem Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics für Windows“, Version 21 (Erscheinungsjahr 2012).

3.5.1 Die deskriptive Statistik

Als Kennziffern der deskriptiven Statistik wurden je nach Zweckmäßigkeit die Häufigkeitsverteilungen, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung, die Schiefe, die Varianz, die Quartilen sowie das Maximum und Minimum gewählt. Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wurden zusätzlich passende Graphiken erstellt. Zur graphischen Darstellung von quantitativen Daten dienten Box-And-Whisker-Plots oder Histogramme und von qualitativen Merkmalen Kreis- sowie Balkendiagramme.

3.5.1.1 Box-And-Whisker-Plot

Der Kasten [Box] repräsentiert den Interquartilsbereich [IQR] zwischen dem 25%- und

75%-Quantil der Daten, der dicke, waagerechte Strich den Medianwert. Eine asymmetrische Position dieser Median-Linie stellt die Schiefe der Streuung dar. Die senkrechten Striche (Whiskers) ober- und unterhalb des Kastens reichen vom 5%- bis zum 95%-Quartil und enden mit waagerechten Strichen, welche das Maximum sowie Minimum der Daten verdeutlichen. Ausreißer sind durch einen Kreis markiert [Weiß, 2010].

3.5.2 Methoden der induktiven Statistik

Es wurden verschiedene Methoden der induktiven Statistik je nach vorliegenden Voraussetzungen zur Signifikanzprüfung der Ergebnisse, zur Modellierung von Überlebenszeiten und Prognosefaktoren gewählt. Das Ergebnis dieser Signifikanztests ist jeweils der p-Wert. Als maximale Irrtumswahrscheinlichkeit des p-Werts wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. Bei einem p-Wert kleiner als α gilt ein Ergebnis als statistisch signifikant, das bedeutet, es wird die Alternativhypothese angenommen und ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse kann ausgeschlossen werden [Bender und Lange, 2007].

3.5.2.1 Signifikanztests

Je nach Anzahl der zu analysierenden Stichproben, dem Abhängigkeitsstatus, dem Messniveau und der Verteilung der Daten wurde zwischen parametrischen und nichtparametrischen Tests für zwei unabhängige bzw. abhängige Stichproben gewählt [Bender et al., 2007]. Parametrische Tests setzen eine Normalverteilung voraus [Bender et al., 2007]. Diese wurde vor der Verwendung des Tests mittels der deskriptiven Statistik und dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Nichtparametrische Tests benötigen dagegen keine normalverteilten Daten. Sie funktionieren nach dem Prinzip der Rangbildung [Bender et al., 2007].

Bei nominal oder ordinal klassifizierten, unabhängigen Stichproben wurde aufgrund der geringen Fallanzahl der Exakte Test nach Fisher verwendet. Dabei erfolgt die Berechnung über die exakte Verteilung der Teststatistik [Bender et al., 2007].

Bei nominalen oder ordinalen, aber abhängigen Stichproben wurde der McNemar-Test angewandt. Bei stetigen und unabhängigen Variablen mit annähernder Normalverteilung erfolgte die Prüfung der statistischen Evidenz mittels dem t-Test, der

durch den Vergleich des Mittelwerts und der Standardabweichung funktioniert [Schumacher und Schulgen-Kristiansen, 2008]. Bei ungleichen Varianzen der zu untersuchenden Stichproben wurde als Alternative zum t-Test, bei fehlender Normalverteilung, der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

3.5.2.2 Methoden der Überlebenszeitberechnung

Die Kaplan-Meier-Methode

Die Errechnung der Überlebensfunktion mit mittlerer und medianer Überlebenszeit sowie der Überlebensraten für jeden Zeitpunkt als auch die graphische Darstellung erfolgten mittels dem Kaplan-Meier-Schätzer. Mit dieser Methode lässt sich die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens einer Person bis zu einem festgesetzten Endpunkt, in der vorliegenden Studie der Tod bzw. das Auftreten eines Rezidivs, berechnen. Daten mit variierenden Beobachtungszeiten oder Zensierungen gehen ebenfalls in die Analyse ein. Zensierte Fälle entstehen, wenn das zu untersuchende Ereignis nicht bis zum Ende der Studie eintrat bzw. der Kontakt zu den Patientinnen während der Nachbeobachtungszeit abbrach. Diese zensierten Daten senken die Überlebensrate nicht, jedoch kann es zu Ungenauigkeiten in der Berechnung der Überlebenszeit kommen, wenn sie in der Anzahl überwiegen, da sie die Überlebensrate für eine längere Zeit konstant auf einem höheren Niveau halten [Ziegler et al., 2007a].

Logrank-Test

Der Logrank-Test dient der Überprüfung von Überlebenskurven von zwei oder mehreren Gruppen auf Unterschiede im Mortalitätsrisiko [Ziegler et al., 2007b]. Dazu wird die Anzahl der erwarteten, dem Zufall unterliegenden Ereignisse mit den beobachteten interessierenden Ereignissen (hier: Tod und Rezidiv) in den untersuchten Gruppen verglichen. Ist der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, kann man davon ausgehen, dass der Unterschied nicht zufällig, sondern aufgrund der Gruppenzugehörigkeit entstand [Ziegler et al., 2007b].

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

4.1.1 Ursachen des Ausschlusses

Die Tabelle 3 stellt die Gründe für den Ausschluss dar. In 14 Fällen (43,6%) lagen mehrere Ursachen gleichzeitig vor.

Tabelle 3: Gründe für den Studienausschluss

		Anzahl Patientinnen [n=]
Malignom in der Anamnese (Zweitmalignom)		4*
operative Therapie	primäre Hysterektomie	19
	primäre Exenteration	2
	adjuvante Hysterektomie	2
	Trachelektomie	1
keine paraaortale LNE		9
keine Staging-OP**		2
Stadium IVB des Primärtumors		3
keine Information zur Therapie		5
RCT abgelehnt		3

(In 14 Fällen (43,6%) lagen mehrere Ursachen vor. *1x Verdachtsdiagnose, ** 1x aufgrund erhöhtem OP-Risiko)

4.1.2 Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnose waren die 39 Patientinnen durchschnittlich 46,5 Jahre alt (30-73 Jahre, SD=10,5 Jahre). Das mediane Alter betrug 46,1 Jahre. Durch die Aufteilung in Altersgruppen ist eine Veranschaulichung der Altersstruktur möglich (Abbildung 1). Mit neun Patientinnen (23,1%) war die Gruppe der 45-49-jährigen im gesamten Studienkollektiv am häufigsten. Dagegen waren die über 60-jährigen Patientinnen am wenigsten vertreten (n=4, 10,3%).

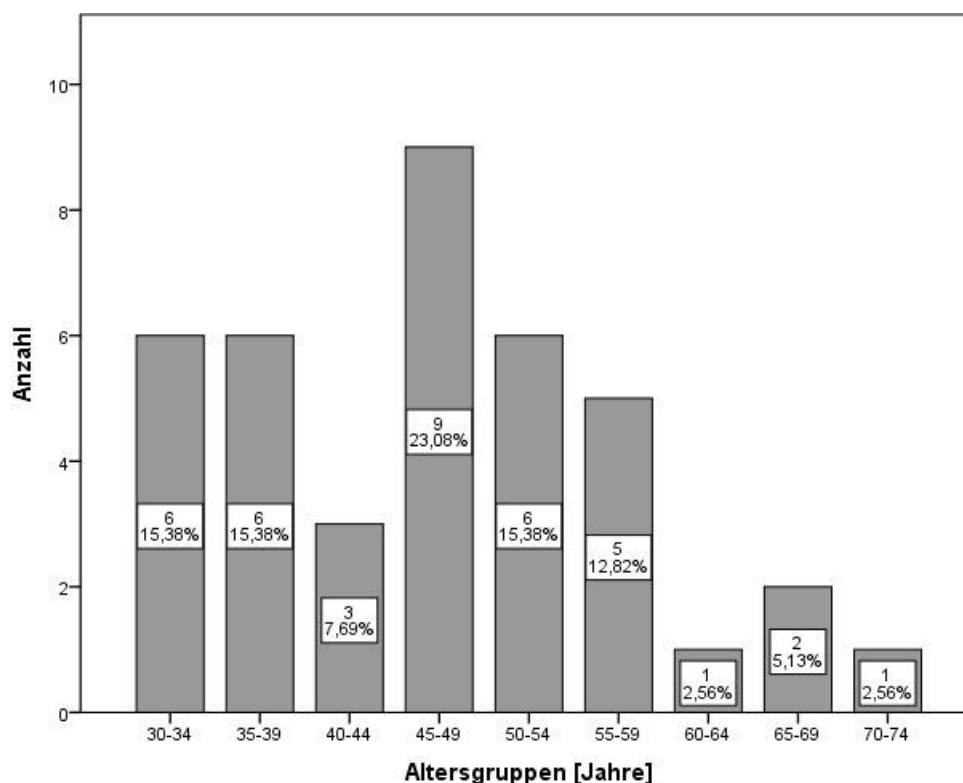


Abbildung 1: Die Aufteilung der Altersgruppen im gesamten Studienkollektiv, n=39 (Angaben in den weißen Kästen: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Altersgruppe, prozentualer Anteil vom Gesamtkollektiv)

In den zwei Studiengruppen lag das Durchschnittsalter der paraaortal positiven Patientinnen bei 48,7 Jahren (38-73 Jahre, SD=10,3 Jahre) und der pelvin positiven Patientinnen bei 45,4 Jahren (30-68 Jahre, SD=10,6 Jahre). Das mediane Alter betrug 46,1 Jahre für die paraaortal positiven und 45,9 Jahre für pelvin positive Patientinnen.

Der Vergleich der Mediane des Alters innerhalb der zwei Studiengruppen mittels des Mann-Whitney-U-Tests für nicht normalverteilte, unabhängige Studienproben ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den zwei Studiengruppen ($p=0,527$).

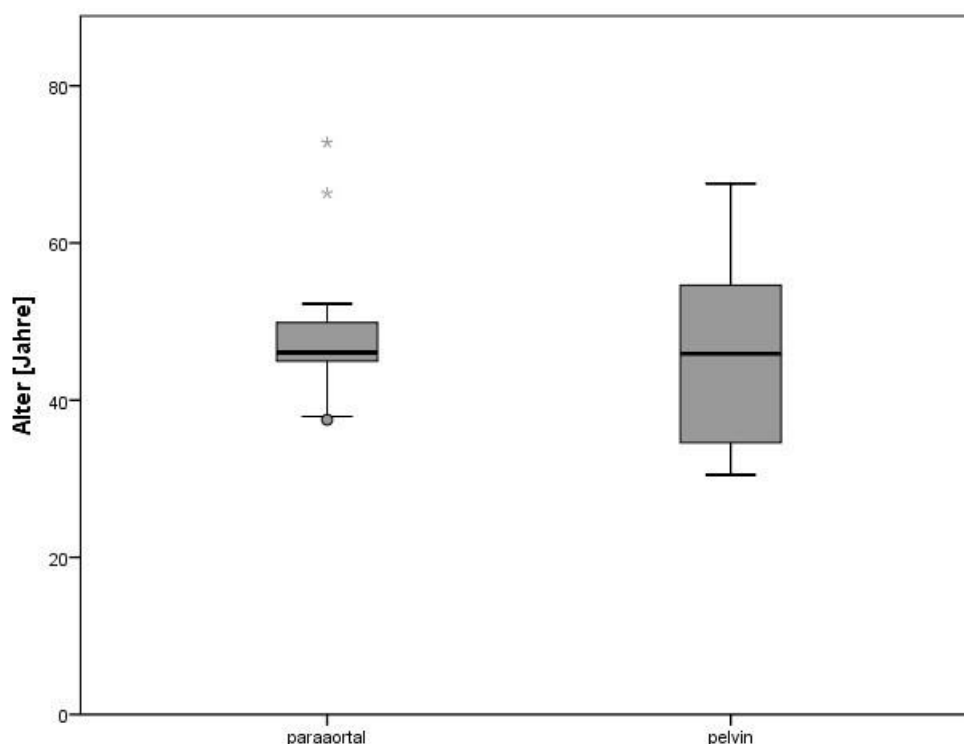


Abbildung 2: Die statistische Auswertung des Alters innerhalb der zwei Studiengruppen mittels Box-and-Whiskers-Plots, paraaortal n=13, pelvin n=26, $p=0,527^*$ (*Berechnung der Signifikanz für den Vergleich der Mediane mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, unabhängige Studienproben)

Die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der zwei Studiengruppen ist in Abbildung 3 ersichtlich. Es ist auffällig, dass unter den paraaortal positiven Patientinnen (n=13) die Altersgruppe der 45-49-jährigen (6 Frauen, 46,2%) ebenfalls am häufigsten ist. Hingegen bei den pelvin positiven Patientinnen (n=26) erkrankten die meisten Frauen im Alter von 30-34 (6 Patientinnen, 23,1%), gefolgt von den 55-59-jährigen (5 Patientinnen, 19,2%).

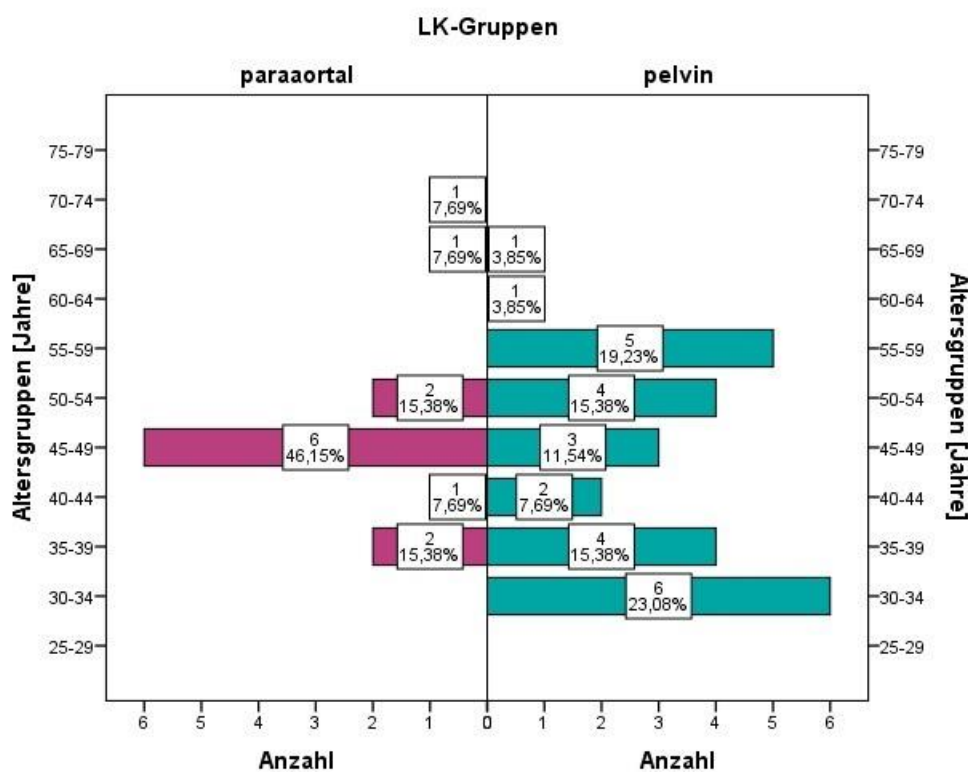


Abbildung 3: Die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der zwei Studiengruppen (paraaortal n=13; pelvin: n=26)

4.1.3 Beobachtungszeitraum

Für die gesamten 39 Patientinnen ergibt sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 48,7 Monaten (8,3-107,2 Monate) sowie eine mediane Nachbeobachtungszeit von 43,9 Monaten, das heißt 50% der Patientinnen wurden mindestens über dreieinhalb Jahre oder länger beobachtet. Das 75. Perzentil beträgt 71,5 Monate. Somit wurden immerhin 25% der Patientinnen mindestens sechs Jahre oder länger nachbeobachtet. Es liegt eine Normalverteilung vor (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p=0,777$).

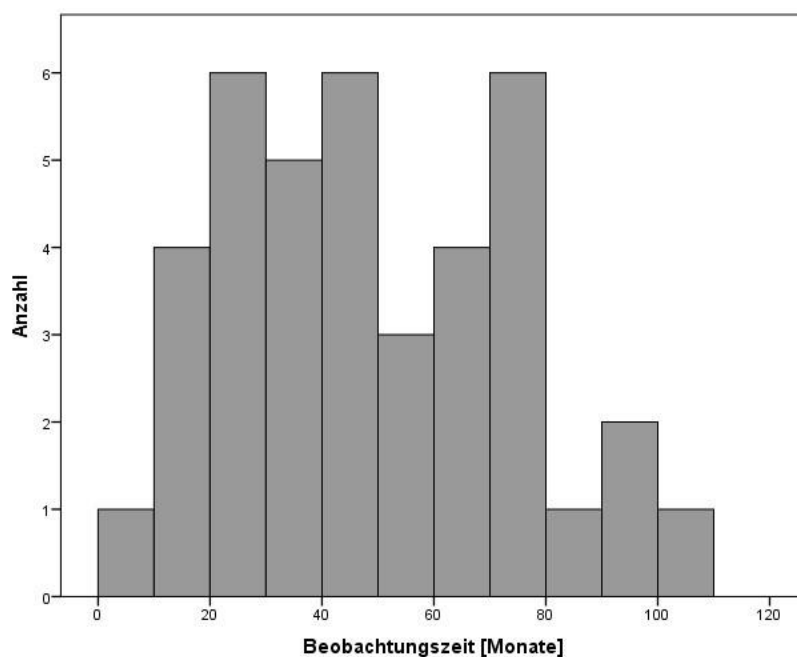


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Nachbeobachtungszeit des gesamten Studienkollektivs, n=39

In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen (n=13) zeigt sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 59,6 Monaten (23,9-107 Monate) und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten. Es wurden also 50% der Patientinnen mindestens fünf Jahre oder länger beobachtet. Bei 25% der Patientinnen erfolgte eine Nachbeobachtung von mindestens 77 Monaten oder länger (75. Perzentil).

Die Gruppe der pelvin positiven Patientinnen (n=26) weist eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 43,3 Monaten (8,31-93 Monate) und eine mediane Nachbeobachtungszeit von 39,3 Monaten (50. Perzentil) auf. Bei 25% der Patientinnen erfolgte eine Nachbeobachtung über eine Zeit von mindestens 65,3 Monate oder länger (75. Perzentil).

Der Vergleich auf Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit innerhalb der zwei Studiengruppen mittels t-Test für normalverteilte, unabhängige Stichproben ergab kein signifikantes Ergebnis (p=0,066).

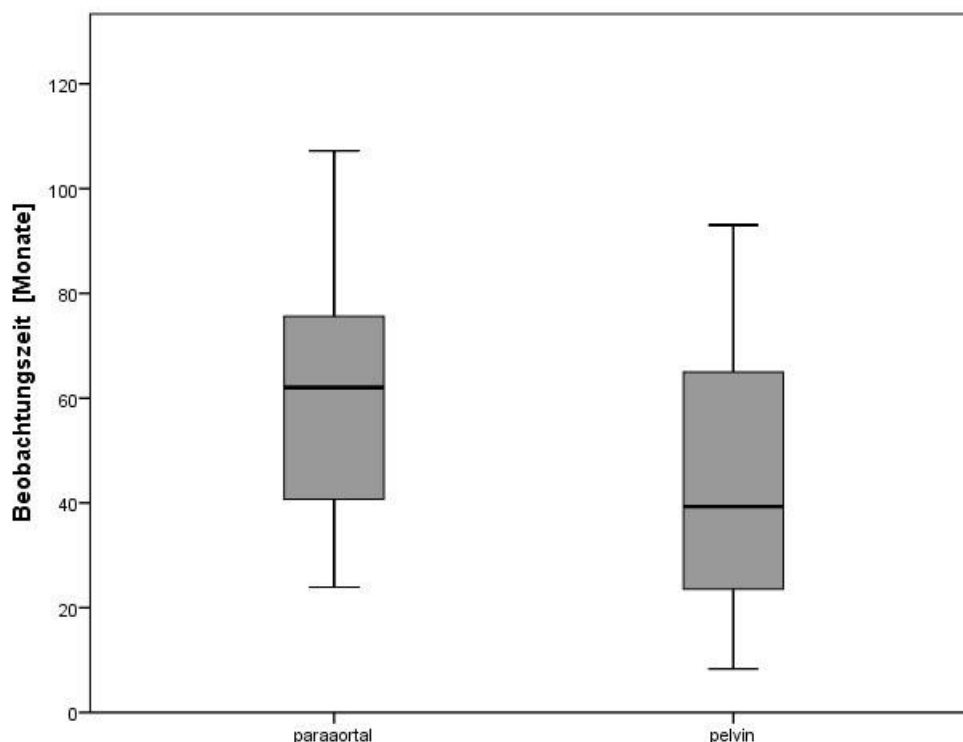


Abbildung 5: Graphische Darstellung der deskriptiven Statistik der Nachbeobachtungszeit innerhalb der zwei Studiengruppen mittels Box-and-Whiskers-Plots, paraaortal n=13, pelvin n=26, $p=0,066^*$ (*Berechnung der Signifikanz für den Vergleich des Mittelwerts und der Standardabweichung mittels t-Test für normalverteilte, unabhängige Stichproben)

4.2 Operatives Staging

4.2.1 Grading

Im gesamten Studienkollektiv ist das mäßig differenzierte Zervixkarzinom (G2) mit 21 Patientinnen (53,9%) am häufigsten vertreten. Bei 13 Patientinnen (33,3%) zeigte sich ein niedrig differenziertes Zervixkarzinom (G3). Das gut differenzierte Zervixkarzinom (G1) wurde bei keiner eingeschlossenen Patientin festgestellt. Bei fünf Patientinnen (12,8%) konnte den Unterlagen keine Angabe zum Differenzierungsgrad des Karzinoms entnommen werden. Die Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des gesamten Patientinnenkollektivs ist in der Abbildung 6 ersichtlich.

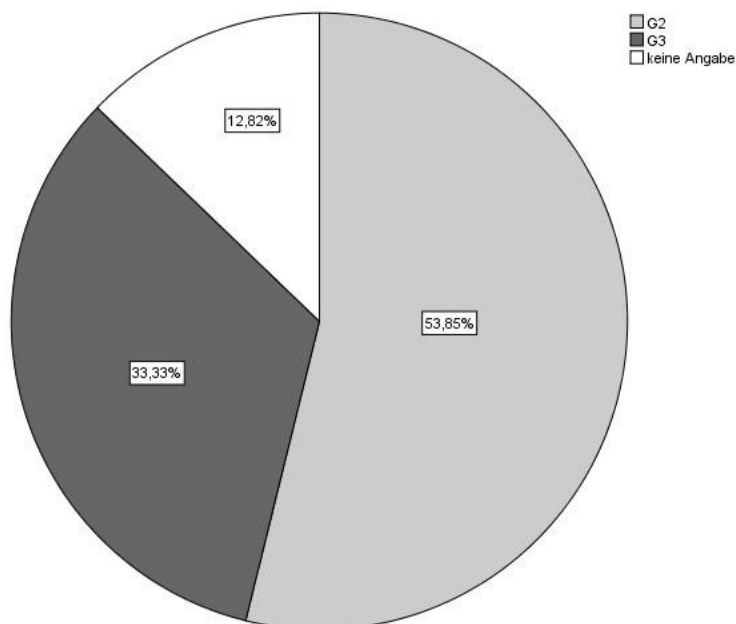


Abbildung 6: Verteilung des Differenzierungsgrades innerhalb des gesamten Studienkollektivs, n=39

Innerhalb der zwei Studiengruppen ist ebenfalls jeweils das mäßig differenzierte Zervixkarzinom (G2) am häufigsten aufgetreten (paraaortal: n=6, 46,1%; pelvin: N=15, 57,7%). Ebenso folgt das niedrig differenzierte Zervixkarzinom (G3) mit fünf Patientinnen (38,5%) in der paraaortal positiven Gruppe und acht Patientinnen (30,8%) in der pelvinen Gruppe. Das gut differenzierte Zervixkarzinom (G1) trat in beiden Gruppen nicht auf. Zu zwei Patientinnen (15,4%) in der paraaortalen und drei Patientinnen (11,5%) in der pelvinen Studiengruppe konnte keine Information zum Grading des Karzinoms aufgenommen werden. Der Vergleich der zwei Studiengruppen mittels dem Exakten Test nach Fisher ergab keinen signifikanten Unterschied des Gradings ($p=0,716$).

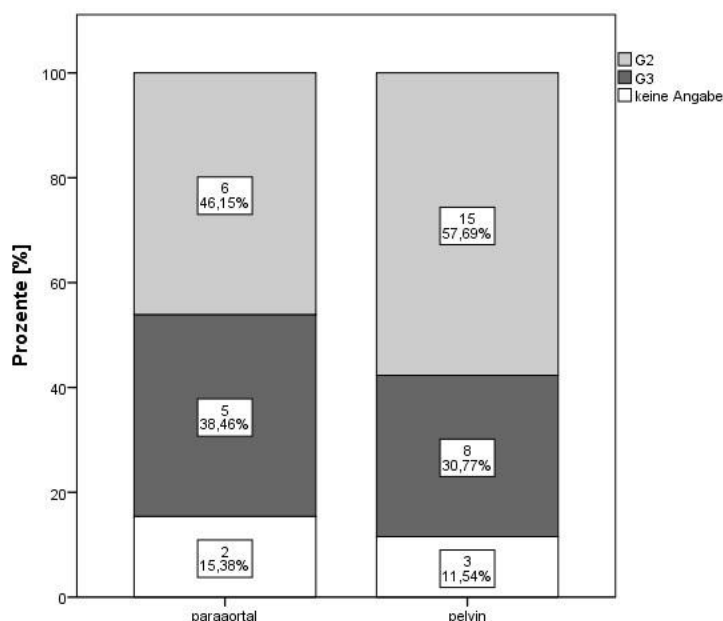


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Verteilung des Gradings innerhalb der zwei Studiengruppen, paraaortal n=13; pelvin n=26, $p=0,716^*$ (Angaben in den weißen Kästen: Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen in der jeweiligen Untergruppe. *Berechnung der Signifikanz mittels Exaktem Test nach Fisher)

4.2.2 Histologie

Die Untersuchung der Verteilung der histologischen Tumorentitäten des Zervixkarzinoms in der gesamten Studienpopulation zeigt folgendes Ergebnis und ist prozentual in der Abbildung 8 graphisch dargestellt: Bei 34 der 39 Patientinnen wurde ein Plattenepithelkarzinom (87,2%) und bei drei Patientinnen (7,7%) ein Adenokarzinom des Zervikaldrüsenepithels diagnostiziert. Bei zwei Patientinnen lag eine andere Histologie vor (5,1%). Einmal war es ein adenosquamöses Karzinom. In dem anderen Fall fand sich ein Mischtyp-Karzinom, ohne Spezifizierung der anteiligen histologischen Komponenten.

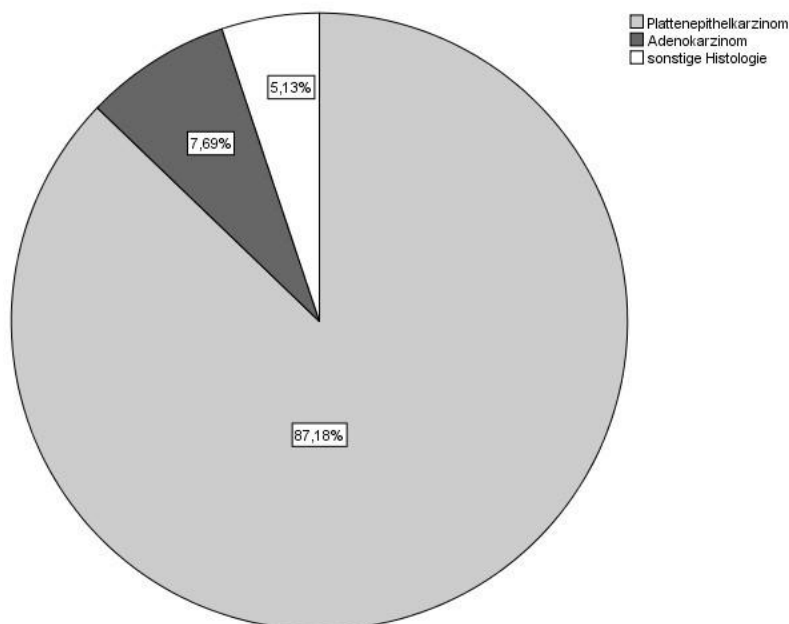


Abbildung 8: Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung der histologischen Tumorentitäten innerhalb der gesamten Studienpopulation (n=39)

Betrachtet man die Verteilung der histologischen Typen des Zervixkarzinoms bezüglich ihres Auftretens innerhalb der zwei untersuchten Studiengruppen, zeigte sich, dass in beiden das Plattenepithelkarzinom in der Mehrzahl vorkommt: elf Patientinnen (84,6%) vs. 23 Frauen (88,5%). Während bei den paraaortal positiven Patientinnen nur das Adenokarzinom als weitere histologische Entität auftritt (n=2, 15,4%), kommen in der Gruppe der pelvin positiven Frauen zwar nur einmal das Adenokarzinom (3,8%), hingegen in zwei Fällen eine andere Histologie, nämlich ein adenosquamöses und ein Mischtyp-Karzinom ohne nähere Komponenten-Information, vor (7,7%). Die Anwendung des Exakten Tests nach Fisher zum Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Histologie ($p=0,337$).

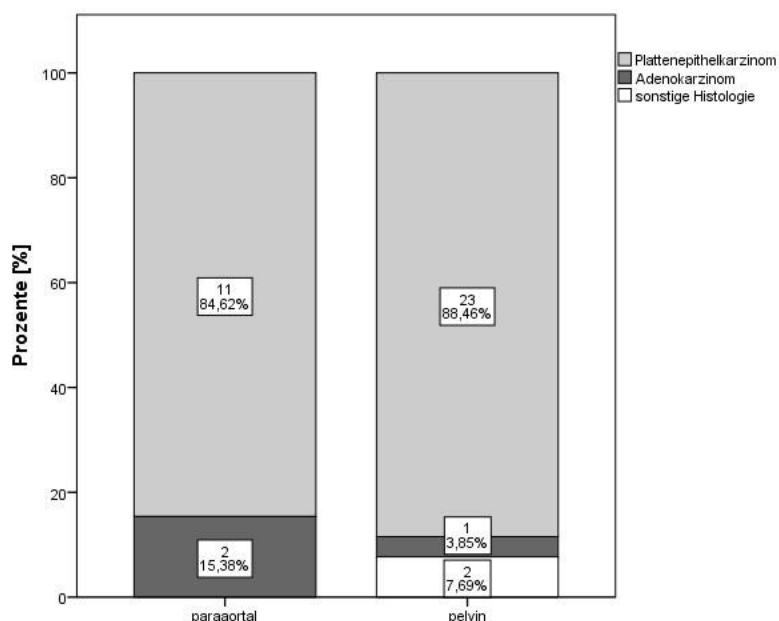


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Verteilung der histologischen Tumorentitäten innerhalb der zwei Studiengruppen, paraaortal n=13; pelvin n=26, p=0,337* (Angaben in den weißen Kästen: Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen in der jeweiligen Untergruppe. *Berechnung der Signifikanz mittels Exaktem Test nach Fisher)

4.2.3 Blut- und Lymphgefäßinvasion

Bei 30 der 39 Patientinnen (76,9%) enthielten die Behandlungsunterlagen Befunde histologischer Untersuchungen hinsichtlich eines Tumorbefalls der Blut- und Lymphgefäße. Am häufigsten lag ein alleiniger Befall der Lymphgefäße vor (L1, V0; n=11, 36,7%). In sechs Fällen wurde einzig eine Tumorinvasion in den Blutgefäßen diagnostiziert (L0, V1; 20%). Eine gleichzeitige Lymph- und Blutgefäßmetastasierung fand sich bei fünf Frauen (L1, V1; 16,7%). Sieben Mal konnten eine Häm- und Lymphangiosis carcinomatosa ausgeschlossen werden (L0, V0; 23,3%). Bei einer Patientin war in den Behandlungsunterlagen nur ein negativer Lymphgefäßstatus dokumentiert (L0, VX; 3,3%). In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen lagen bei zehn der 13 Frauen Informationen zur Lymph- bzw. Gefäßbeteiligung vor (76,9%). Drei Frauen zeigten eine Lymph- sowie Hämangiosis carcinomatosa (L1, V1; 30%). In jeweils zwei Fällen wurde ein alleiniger Lymph- oder Blutgefäßbefall diagnostiziert (L1, V0 oder L0, V1; 20%). Zwei Patientinnen waren außerdem frei jeglicher lymph- bzw. hämangiotischer Tumorinvasion (L0, V0; 20%). In einem Fall waren einzig die freien Lymphgefäße erfasst (L0, VX; 10%). In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen (n=20, 76,9%) wurde am häufigsten der alleinige Lymphgefäßbefall diagnostiziert (L1,

V0; n=9, 45%). Eine Metastasierung in die Blutgefäße lag bei vier Patientinnen vor (L0, V1; 20%). Eine lymph- und hämangiotische Tumorausbreitung war bei zwei Frauen dokumentiert (L1, V1; 10%). In fünf Fällen konnte eine Invasion in die Gefäße histologisch ausgeschlossen werden (L0, V0; 25%). Der Vergleich der Ergebnisse des Lymph- bzw. Blutgefäßdurchbruches mittels dem Exakten Test nach Fisher ergab $p=0,331$. Die Verteilung innerhalb der zwei Studiengruppen unterscheidet sich somit statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4: Übersicht des Lymph- und Blutgefäßstatus im gesamten Studienkollektiv sowie in den zwei Studiengruppen, $p=0,331$ (Berechnung mittels Exaktem Test nach Fisher)

	gesamtes Studienkollektiv [n=]	LK-Gruppen	
		paraaortal [n=]	pelvin [n=]
Anzahl der Patientinnen	30 76,9%	10 76,9%	20 76,9%
keine Angabe	9 23,1%	3 23,1%	6 23,1%
Lymphgefäßinvasion L1, V0	11 36,7%	2 20%	9 45%
Blutgefäßinvasion L0, V1	6 20%	2 20%	4 20%
Blut- und Lymphgefäßinvasion L1, V1	5 16,7%	3 30%	2 10%
Ausschluss Blut- und Lymphgefäßinvasion L0, V0	7 23,3%	2 20%	5 25%
Ausschluss Lymphgefäßinvasion, L0, VX	1 3,3%	1 10%	0 0%

4.2.4 Blasenbefall

Bei einer Patientin (2,6%) aus der Gruppe der pelvin positiven Frauen gab es keine Aussage zum Befall der Blase. Bei 31 der restlichen 38 Patientinnen (81,6%; paa: n=9/13, 69,2%; pelv: n=22/25, 88%) konnte während des laparoskopischen Stagings ein Befall der Blase ausgeschlossen werden. Davon war in 19 Fällen (61,3%, paa: n=7, 53,8%; pelv: n=12, 48%) der negative Blasenbefund sogar histologisch gesichert. Vier Frauen (10,5%; paa: n=1, 7,7%; pelv: n=3, 12%) konnte laparoskopisch ein Blasenbefall nachgewiesen werden und nur bei drei Patientinnen der paraaortalen Gruppe (7,9%; paa: 23,1%) zeigte sich histologisch ein positiver Blasenbefund. Der

Vergleich der Ergebnisse der zwei Studiengruppen hinsichtlich eines Blasenbefalls zeigte im Exaktem Test nach Fisher keinen signifikanten Unterschied ($p=0,080$).

4.2.5 Rektumbefall

Bei sechs der 39 Patientinnen (15,4%, paa: $n=2$, 15,4%; pelv: $n=4$, 15,4%) konnte keine Information über einen möglichen Befall des Rektums den Akten entnommen werden. Von den restlichen 33 Patientinnen wiesen jedoch nur zwei (6,1%), jeweils eine pro Studiengruppe (paa: 9,1%; pelv: 4,6%), eine Tumorausbreitung auf das Rektum auf. 25 Patientinnen (75,7%; paa: $n=9$, 81,8%; pelv: $n=16$, 72,7%) waren laparoskopisch unauffällig, sechs Mal (18,2%; paa: $n=1$, 9,1%; pelv: $n=5$, 22,7%) wurde ein Rektumbefall histologisch ausgeschlossen. Im Exaktem Test nach Fisher zeigte sich hinsichtlich eines positiven bzw. negativen Rektumbefunds zwischen den zwei Studiengruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,883$).

4.2.6 Tumordurchbruch

Obwohl bei jeweils zwei Patientinnen in jeder Studiengruppe (10,3%; paa: 15,4%; pelv: 7,7%) die Behandlungsakten keine Information über den Durchbruch des Tumors an der Hinter- und bzw. oder der Vorderwand der Zervix enthielten, zeigten immerhin 20 Frauen (57,1%; paa: $n=6$, 54,5%; pelv: $n=14$, 58,3%) beim laparoskopischen Staging einen unauffälligen Situs. Bei vier Frauen (11,4%; paa: $n=2$, 18,2%; pelv: $n=2$, 8,3%) wurde ein beginnender Durchbruch laparoskopisch festgestellt. Ein vollständiger Tumordurchbruch wurde insgesamt neun Mal (25,7%; paa: $n=2$, 18,2%; pelv: $n=7$, 29,2%) gesehen. Bei zwei Frauen, eine pro Gruppe (5,7%; paa: 9,1%, pelv: 4,2%), wurde der Durchbruch histologisch gesichert. Der Exakte Test nach Fisher zum Vergleich des Tumordurchbruchs zeigte auch hier keinen signifikanten Unterschied ($p=0,717$) zwischen den zwei Studiengruppen.

4.2.7 Abdomenaussaat

Bei jeweils zwei Patientinn pro Studiengruppe fehlte die Information zur Abdomenaussaat (10,3%; paa: 15,4%; pelv: 7,7%). Es zeigte nur eine Patientin der pelvinen Gruppe (2,9%; pelv: 4,2%) laparoskopisch eine abdominale Streuung des

Karzinoms. Bei sechs der 34 abdominal negativen Frauen (17,7%; paa: n=1, 9,1%; pelv: n=5, 20,8%) lag der Histologie-Befund vor. Im Exaktem Test nach Fisher ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen bezüglich einer positiven bzw. negativen abdominalen Tumoraussaat ($p=0,752$).

4.2.8 Befall des Skalenus-LK

Alle 39 Patientinnen zeigten bei der klinischen Untersuchung einen negativen Befund der Tumorausbreitung auf den Skalenus-LK.

4.2.9 Spülzytologie

Bei allen 39 Frauen wurde ebenfalls Spülzytologie aus der Excavatio rectouterina entnommen und zytologisch untersucht. Bei keiner Patientin konnten maligne Zellen nachgewiesen werden.

4.3 Lymphonodektomie

4.3.1 Paraaortale LNE

Die paraaortale LK-Exstirpation wurde bei allen 39 Patientinnen durchgeführt. Eine LNE im Sinne eines Samplings (≤ 5 entfernte LK) wurde vier Mal (10,3%) vorgenommen. In den übrigen 35 Fällen (89,7%) erfolgte eine ausgedehnte LNE (LK-Debulking, > 5 entfernte LK). In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen wurde die paraaortale LNE bei allen 13 Frauen durchgeführt, zwölf Mal (92,3%) als eine Debulking-OP und bei einer Patientin (7,7%) als LK-Sampling. In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen erfolgte die paraaortale LNE in allen 26 Fällen, drei Mal (11,5%) als LK-Sampling und 23 Mal (88,5%) als LK-Debulking. Der Vergleich mittels Exaktem Test nach Fisher ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verteilung zwischen den beiden Studiengruppen ($p=1,00$).

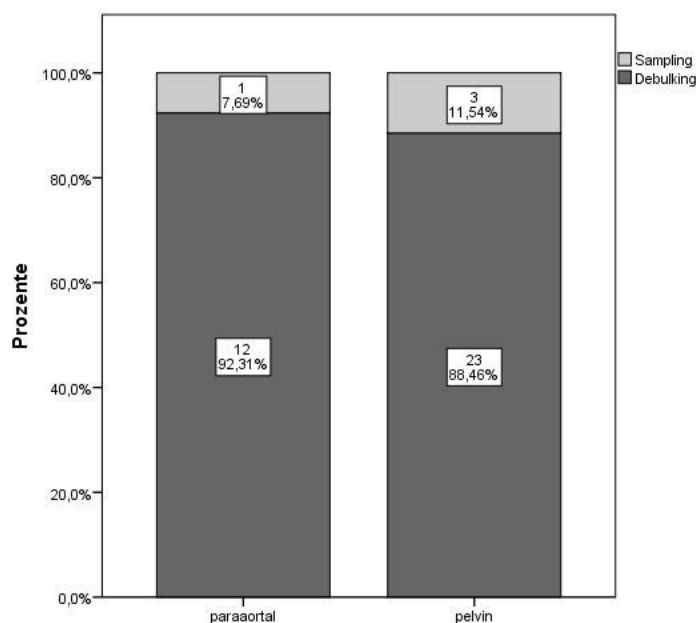


Abbildung 10: Übersicht zur Häufigkeit der paraaortalen LNE innerhalb der zwei Studiengruppen, paraaortal n=13, pelvin n=26, p=1,00 (Angaben in den weißen Kästen: Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen in der jeweiligen Untergruppe. *Berechnung der Signifikanz mittels Exaktem Test nach Fisher)

4.3.2 Pelvine LNE

Bei 38 der 39 Patientinnen (97,4%) des gesamten Studienkollektivs wurde eine pelvine LNE durchgeführt. Bei einer Patientin der paraaortalen Gruppe wurde darauf verzichtet (7,7%). Acht Mal (21,1%) erfolgte die Durchführung im Sinne eines Samplings mit fünf oder weniger entfernten LK. Ein Debulking der pelvinalen LK erhielten dementsprechend 30 Patientinnen (78,9%). In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen wurde die pelvine LNE bei einer Patientin (8,3%) als LK-Sampling und in elf Fällen (91,7%) als LK-Debulking durchgeführt. In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen haben alle 26 Patientinnen eine pelvine LNE erhalten. In sieben Fällen (26,9%) wurde sie als LK-Sampling und in 19 Fällen (73,1%) als LK-Debulking durchgeführt. Der Vergleich der beiden Studiengruppen bezüglich der pelvinalen Lymphonodektomie ergab im Exaktem Test nach Fisher keinen signifikanten Unterschied (p=0,194).

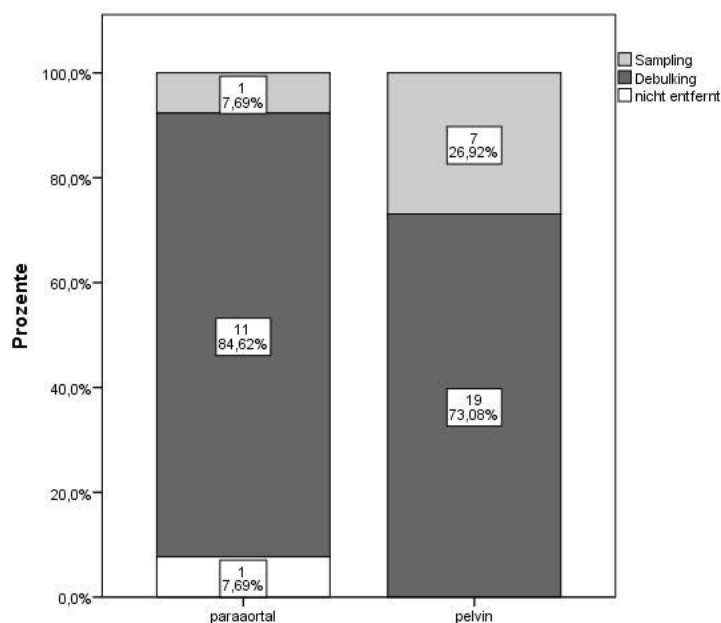


Abbildung 11: Übersicht zur Häufigkeit der pelvinen LNE innerhalb der zwei Studiengruppen, paraaortal n=13 , pelvin n=26, $p=0,194^*$ (Angaben in den weißen Kästen: Anzahl und prozentualer Anteil der Patientinnen in der jeweiligen Untergruppe. Berechnung der Signifikanz mittels Exaktem Test nach Fisher)

4.3.3 Anzahl der entfernten und befallenen LK

Im gesamten Studienkollektiv (n=39) wurden im Mittel 16,2 paraaortale LK entnommen (2-54 LK) und 2,4 LK waren im Mittel tumorbefallen (0-28 LK). In den zwei Gruppen wurde durchschnittlich eine ähnliche Anzahl von paraaortalen LK entfernt (16,7 vs. 16 LK). Ein Unterschied findet sich bei der Anzahl der befallenen paraaortalen LK. Die Gruppe der pelvin positiven Patientinnen weist keine paraaortalen LK-Metastasen auf. In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen weisen alle Frauen tumorbefallene paraaortale LK auf. Hier waren im Mittel 7,1 LK (1-28 LK) positiv. Davon weicht die mediane Anzahl von drei positiven LK ab.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik zu entnommenen und tumorbefallenen paraaortalen LK in beiden Studiengruppen

Statistik – entnommene paraaortale LK		gesamtes Studienkollektiv		LK-Gruppen			
				paraaortal		pelvin	
		Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK	Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK	Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK
Anzahl Patientinnen		39	39	13	13	26	26
fehlend		0	0	0	0	0	0
Lagemaße	Mittelwert	16,2	2,4	16,7	7,1	16,0	0,0
	Median	15,0	0,0	17,0	3,0	14,0	0,0
Minimum		2,0	0,0	2,0	1,0	2,0	0,0
Maximum		54,0	28,0	37,0	28,0	54,0	0,0
Perzentile	25	9,0	0,0	11,5	1,0	8,0	0,0
	75	18,0	1,0	18,5	14,5	17,3	0,0

Bei den 38 Patientinnen mit erfolgter LNE wurden im Durchschnitt 13,4 (2-38 LK) pelvine LK entfernt und 2,7 (1-12 LK) als tumorbefallen diagnostiziert. In beiden Studiengruppen (paraaortal vs. pelvin) gab es entfernte und befallene pelvine LK: 12,7 (3-27 LK) vs. 13,7 (2-38) pelvine LK wurden durchschnittlich entnommen, 4,5 (1-12 LK) vs. 1,8 (1-7 LK) pelvine LK waren im Durchschnitt tumorbefallen.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik zu entnommenen und befallenen pelvinen LK in beiden Studiengruppen

Statistik – entnommene pelvine LK		gesamtes Studienkollektiv		LK-Gruppen			
				paraaortal		pelvin	
		Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK	Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK	Anzahl entfernte LK	Anzahl befallene LK
Anzahl Patientinnen		38	38	12	12	26	26
fehlend		1	1	1	1	0	0
Lagemaße	Mittelwert	13,4	2,7	12,7	4,5	13,7	1,8
	Median	13,5	1,5	12,5	2,0	14,0	1,0
Minimum		2,0	1,0	3,0	1,0	2,0	1,0
Maximum		38,0	12,0	27,0	12	38,0	7,0
Perzentile	25	6,8	1,0	7,8	1,0	4,8	1,0
	75	17,3	3,0	15,0	7,8	18,0	2,3

Der Vergleich der beiden Studiengruppen hinsichtlich der Anzahl der entfernten paraaortalen und pelvinen sowie befallenen pelvinen LK mittels Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte, unabhängige Stichproben konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen (Tabelle 7). Der Befall der paraaortalen LK stellt das Selektionskriterium der untersuchten Gruppen dieser Studie dar, weshalb eine vergleichende Analyse nicht sinnvoll ist und darauf verzichtet wurde.

Tabelle 7: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests

	entfernte paraaortale LK	entfernte pelvine LK	befallene pelvine LK
p-Wert [p=]	0,323	0,722	0,195

4.4 Betrachtung der prä- und postoperativen Stadien

Präoperativ erfolgte bei allen Patientinnen ein klinisches Staging mit anschließender Zuteilung eines Tumorstadiums nach der FIGO-Klassifikation. Ebenso erfolgte nach dem operativen Staging die Zuteilung eines postoperativen Stadiums, den FIGO-Stadien angelehnt. In der Tabelle 9 ist die Verteilung der einzelnen prä- und postoperativen Stadien in der gesamten Studienpopulation ersichtlich. In 21 Fällen (53,8%; paa: n=6, 46,2%; pelv: n=15, 57,7%) erfolgte keine Änderung des Stadiums nach dem operativen Staging. 18 Frauen (46,2%; paa: n=7, 53,8%; pelv: n=11, 42,3%) wurden nach operativem Staging einem höheren Stadium zugeteilt.

Zum Vergleich der prä- und postoperativen Stadien mittels McNemar-Test für zwei verbundene Stichproben wurden aufgrund der geringen Fallzahl die Stadien I bis III zusammengefasst und gegen Stadium IVA getestet. Es zeigte sich eine signifikante Häufung von Patientinnen mit IVA-Stadium postoperativ gegenüber präoperativ ($p=0,000$).

Tabelle 8: Übersicht der Häufigkeiten der prä- und postoperativen Stadien in den zwei Studiengruppen, paraaortal: n=13; pelvin: n=26

Präoperative Stadien [n=]		Postoperative Stadien [n=]					Gesamt
		IB1	IB2	IIA	IIB	IVA	
IB1	paraaortal	1					1
	pelvin	6	1		1	2	10
IB2	paraaortal				1		1
	pelvin						0
IIA	paraaortal			2		1	3
	pelvin						0
IIB	paraaortal				2	2	4
	pelvin				6	5	11
IIIA	paraaortal					1	1
	pelvin					1	1
IIIB	paraaortal					2	2
	pelvin					1	1
IVA	paraaortal					1	1
	pelvin					3	3
gesamt	paraaortal	1	0	2	3	7	13
	pelvin	6	1	0	7	12	26

Grau hinterlegte Zahlen: keine Veränderung des präoperativ festgelegten Stadiums durch das operative Staging

4.5 Rezidivgeschehen und -lokalisationen

Die Tabelle 9 veranschaulicht die aufgetretenen Rezidive im gesamten Studienkollektiv und in den zwei Studiengruppen nach Lokalisation und Häufigkeiten geordnet. Bei 38 der 39 Patientinnen lagen Informationen zur Diagnose bzw. Ausschluss eines Rezidivgeschehens vor. Die Unterlagen einer pelvin positiven Patientin enthielten keine Daten zu einer Rekurrenz der Erkrankung. Bei insgesamt 19 Patientinnen (50%) rezidierte die Erkrankung, davon waren fünf Lokal- und 14 Fernrezidive (26,3% bzw. 73,7%). Die häufigste Lokalisation unter allen Patientinnen war die ossäre Metastase. Sie trat insgesamt bei fünf Patientinnen (26,3%) auf. Bei drei Frauen (15,8%) lag eine pulmonale Metastasierung vor. In jeweils zwei Fällen (10,5%) wurden Rezidivlokalisationen im kleinen Becken und an der Beckenwand diagnostiziert. In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen rezidierte die Erkrankung in acht Fällen (61,5%), am häufigsten als ossäre und pulmonale Fernmetastasen (jeweils n=2, 25%). Bei jeweils einer Patientin (12,5%) folgten Lokalrezidive des Corpus uteri sowie Metastasen in den paraaortalen LK und dem Mediastinum. In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen waren bei insgesamt elf Rezidiven (42,3%) ebenfalls Knochenmetastasen die häufigste Lokalisation (n=3, 27,3%), gefolgt von lokalen Rekurrenzen im kleinen Becken (Beckenwand und im kleinen Becken, jeweils n=2, 18,2%). Jeweils einmal (9,1%) wurde eine pulmonale, pleurale, peritoneale oder retroperitoneale Metastase festgestellt. Gegenüber der paraaortalen Studiengruppe, in welcher hauptsächlich Fernrezidive registriert wurden (87,5%), waren in der pelvinen Studiengruppe zusätzlich auch lokale Rekurrenzen der Erkrankung erfasst (36,7% zu 12,5%). Der Vergleich der zwei Studiengruppen bezüglich des Auftretens von Lokal- und Fernrezidiven mittels des Exaktem Test nach Fisher ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,360$).

Tabelle 9: Übersicht der Rezidivlokalisationen in den beiden Studiengruppen, paraaortal: n=8; pelvin n=11, p=0,360*

Rezidivlokalisationen		gesamt [n=]	LK-Gruppen	
			paraaortal [n=]	pelvin [n=]
lokal n=5	Corpus uteri	1 (5,3%)	1 (12,5%)	
	kleines Becken	2 (10,5%)		2 (18,2%)
	Beckenwand	2 (10,5%)		2 (18,2%)
fern n=14	M. iliacus	1 (,3%)	1 (12,5%)	
	paraaortale LK	1 (5,3%)	1 (12,5%)	
	Peritoneum	1 (5,3%)		1 (9,1%)
	Retroperitoneum	1 (5,3%)		1 (9,1%)
	Pleura	1 (5,3%)		1 (9,1%)
	Mediastinum	1 (5,3%)	1 (12,5%)	
	Lunge	3 (15,8%)	2 (25%)	1 (9,1%)
	Knochen	5 (26,3%)	2 (25%)	3 (27,3%)
Gesamt [n=]		19	8	11

*Exakter Test nach Fisher (Lokal- vs. Fernrezidiv)

4.6 Überlebenszeitanalyse

4.6.1 Erkrankungsspezifisches Überleben

Insgesamt sind elf der 39 Patientinnen im Beobachtungsintervall an dem Zervixkarzinom verstorben (28,2%). 22 Frauen (56,4%) gingen in die Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode als „zensierte Daten“ ein, da sie noch lebten bzw. der Tod nicht dokumentiert war. Ebenfalls als zensierte Fälle wurden die verstorbenen fünf Patientinnen (12,8%), welche an einer unbekanntem Todesursache oder nicht am Zervixkarzinom verstorben waren, sowie eine Frau (2,6%), über deren weiteren Verlauf nach der primären Therapie keine Informationen vorlagen, gewertet.

In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen gab es zwei karzinombedingte Todesfälle (15,4%). Neun Frauen (69,2%) waren nicht verstorben, in einem Todesfall (7,7%) war die Todesursache unbekannt und bei ebenfalls einer Patientin (7,7%) fehlten weitere Informationen zum Krankheitsverlauf nach der Primärtherapie.

In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen sind neun Frauen (34,6%) verstorben. 13 Patientinnen (50%) lebten noch am Ende der Datenerhebung dieser Studie. In vier Fällen (15,4%) war das Zervixkarzinom nicht die Todesursache bzw. gab es keine Information zum Ableben.

Zwischen den Studiengruppen gab es in der vergleichenden Analyse der Häufigkeiten der verstorbenen bzw. lebenden Patientinnen keine Evidenz auf einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,178$).

Tabelle 10: Übersicht der Statuseinteilung zur Berechnung des DSS im gesamten Studienkollektiv und den zwei Studiengruppen, $n=39$

Endpunkt: Tod		LK-Gruppen		gesamt [n=]
		paraaortal [n=]	pelvin [n=]	
Ereignis eingetreten	ja	2 (15,4%)	9 (34,6%)	11 (28,2%)
zensierte Fälle	nicht verstorben	9 (69,2%)	13 (50%)	22 (56,4%)
	Todesursache unbekannt bzw. nicht Zervixkarzinom	1 (7,7%)	4 (15,4%)	5 (12,8%)
	keine Informationen nach Primärtherapie	1 (7,7%)	0	1 (2,6%)
gesamt (n=)		13 (100%)	26 (100%)	39 (100%)

Für das gesamte Studienkollektiv betrug die mittlere ÜZ 81,26 Monate (95%-KI: 68,40 Monate; 94,13 Monate). Das 1-Jahres-DSS lag bei 92,3%, das 5-Jahres-DSS bei 67,3%. In der Abbildung 12 ist die Überlebenskurve für das gesamte Studienkollektiv dargestellt.

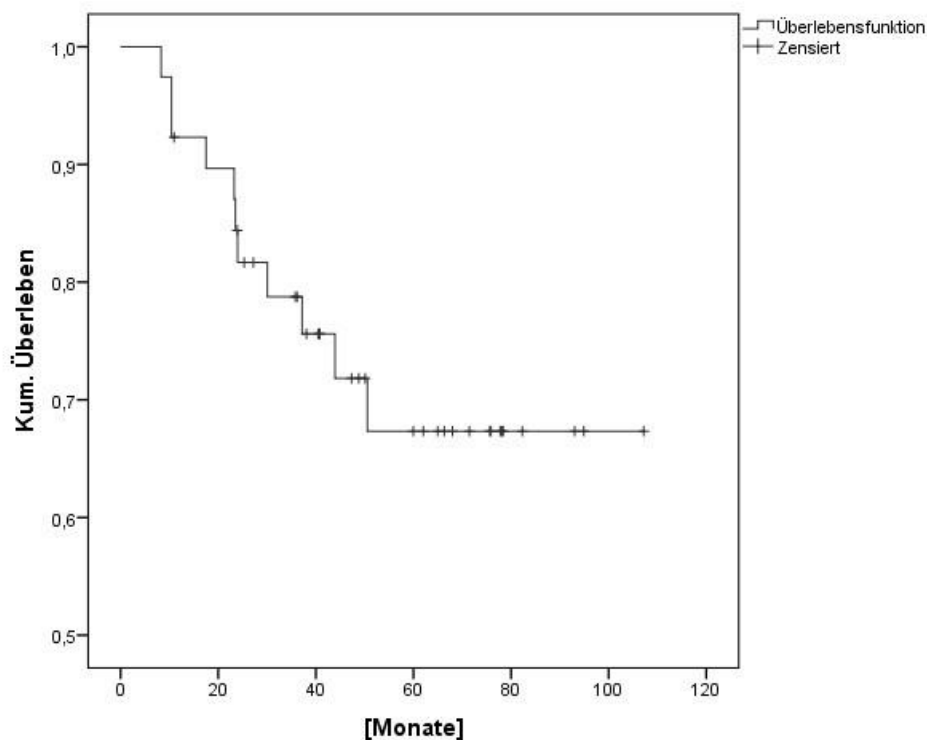


Abbildung 12: Das DSS des gesamten Studienkollektivs, n=39 (Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode. Todesfälle [Stufen], zensierte Fälle [Kreuze])

Für die zwei Studiengruppen konnte jeweils folgende mittlere ÜZ ermittelt werden:

- paraaortal: 93,82 Monate (95%-KI: 76,98 Monate; 110,67 Monate)
- pelvin: 66,11 Monate (95%-KI: 52,06 Monate; 80,17 Monate)

Das 5-Jahres-DSS betrug in der Gruppe der Patientinnen mit alleinigem paraaortalen LK-Befall 81,5% versus 59,7% in der Gruppe der Patientinnen, welche tumorbefallene pelvine LK aufwiesen. Die Abbildung 13 veranschaulicht den Verlauf der Überlebenskurven für die beiden Gruppen. Der Logrank-Test ergab $p=0,164$. Es lag somit kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den zwei Studiengruppen vor.

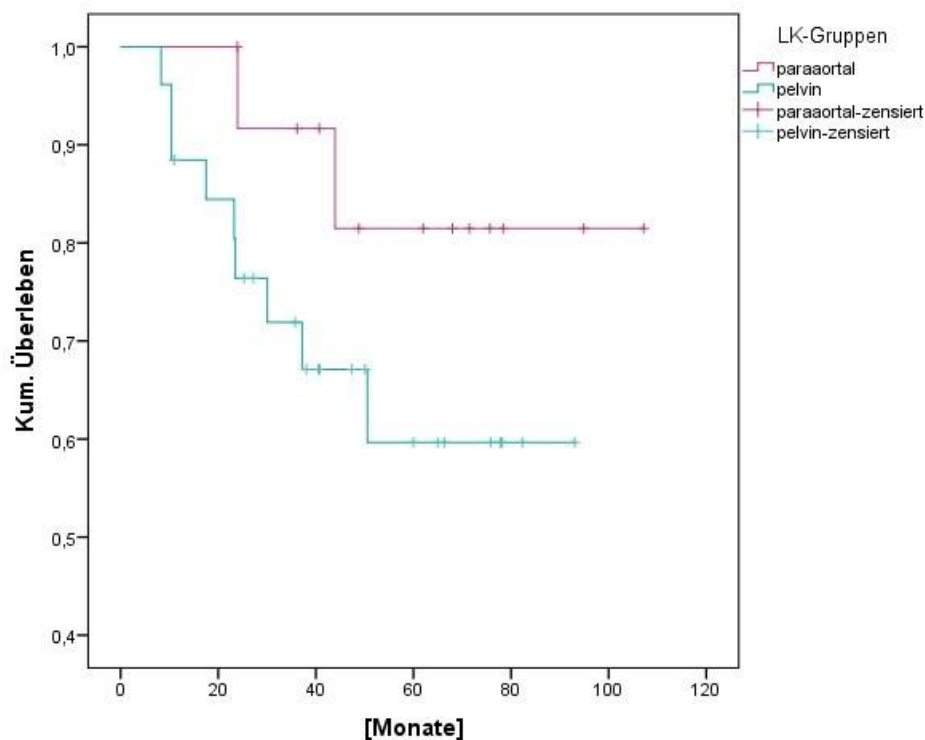


Abbildung 13: Vergleichende Ansicht des DSS der zwei Studiengruppen, paraaortal positiv n=13 [magentafarbene Linie], pelvin positiv n=26 [türkise Linie], $p=0,164^*$ (Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode. Todesfälle [Stufen], zensierte Fälle [Kreuze]. *Signifikanztest auf Unterschiede mittels Logrank-Test)

4.6.2 Rezidivfreies Überleben

Von 38 Patientinnen mit vorliegenden Informationen zu Diagnose bzw. Ausschluss eines Karzinomrezidivs wurde bei 19 Frauen (50%) eine Rekurrenz diagnostiziert.

Bei den anderen 19 Patientinnen (50%) konnte ein Rezidivgeschehen während der Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen werden.

In der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen (n=13) zeigten acht Frauen (61,5%) im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv der Erkrankung. Fünf Patientinnen (38,5%) wiesen kein Rezidiv des Karzinoms auf.

In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen (n=25) rezidierte die Erkrankung in elf Fällen (44%). 14 Patientinnen (56%) zeigten kein Rezidiv.

Die Untersuchung der zwei Studiengruppen (n=38) auf einen Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs (ja/nein) mittels des Exakten Tests nach Fisher zeigte jedoch mit $p=0,495$ kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 11: Übersicht Rezidivgeschehen innerhalb des gesamten Studienkollektivs, n=38, $p=0,495$

Endpunkt: Rezidiv	gesamtes Studienkollektiv [n=]	LK-Gruppen	
		paraaortal [n=]	pelvin [n=]
kein Rezidiv	19 (50%)	5 (38,5%)	14 (56%)
Rezidiv bekannt	19 (50%)	8 (61,5%)	11 (44%)
gesamt	38 (100%)	13 (100%)	25 (100%)

**Exakter Test nach Fisher*

Die Daten der 38 Patientinnen, zu denen Informationen zu einem möglichen Rezidivgeschehen vorlagen, gingen in die Berechnung zur Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode ein. In Abbildung 14 ist die Überlebenskurve für die gesamten 38 Patientinnen dargestellt. Die mittlere rezidivfreie ÜZ betrug 56,27 Monate (95%-KI: 40,76 Monate; 71,78 Monate), die mediane rezidivfreie ÜZ 24,64 Monate (95%-KI: 0,0 Monate; 55,59 Monate). Das 1-Jahres-RFS lag bei 83,4% und das 5-Jahres-RFS bei 43,6%.

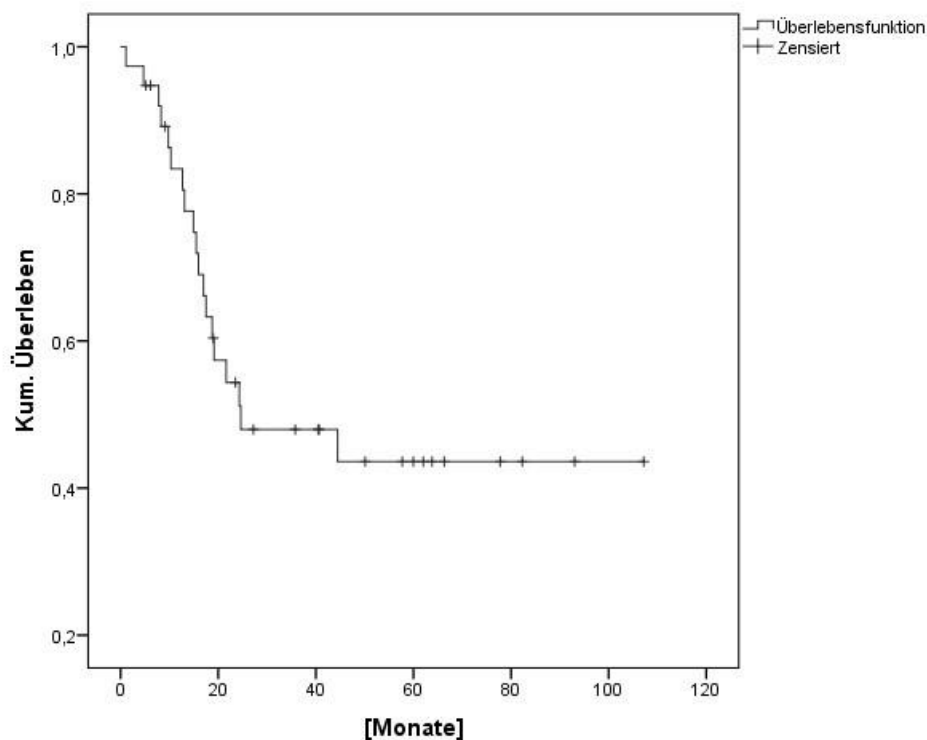


Abbildung 14: Das RFS des gesamten Studienkollektivs, n=38 (Berechnung mittels der Kaplan-Meier-Methode. Todesfälle [Stufen], zensierte Fälle [Kreuze])

Betrachtet man das rezidivfreie Überleben innerhalb der beiden Studiengruppen ergab sich die in der Abbildung 14 dargestellte Überlebenskurve. Zudem zeigten sich das folgende 1- bzw. 5-Jahres-RFS:

- paraaortal: 84,6% und 33,7%
- pelvin: 82,7% und 49,8%

Die mittlere ÜZ betrug in der Gruppe der paraaortal positiven Patientinnen 48,93 Monate (95%-KI: 24,40 Monate und 73,47 Monate), die mediane ÜZ 19,15 Monate (95%-KI: 16,42 Monate und 21,90 Monate). In der Gruppe der pelvin positiven Patientinnen wurde eine mittlere ÜZ von 53,71 Monaten (95%-KI: 37,09 Monate und 70,32 Monate) sowie eine mediane ÜZ von 24,64 Monaten (95%-KI: --) ermittelt. Der Logrank-Test ergab einen P-Wert von $p = 0,548$.

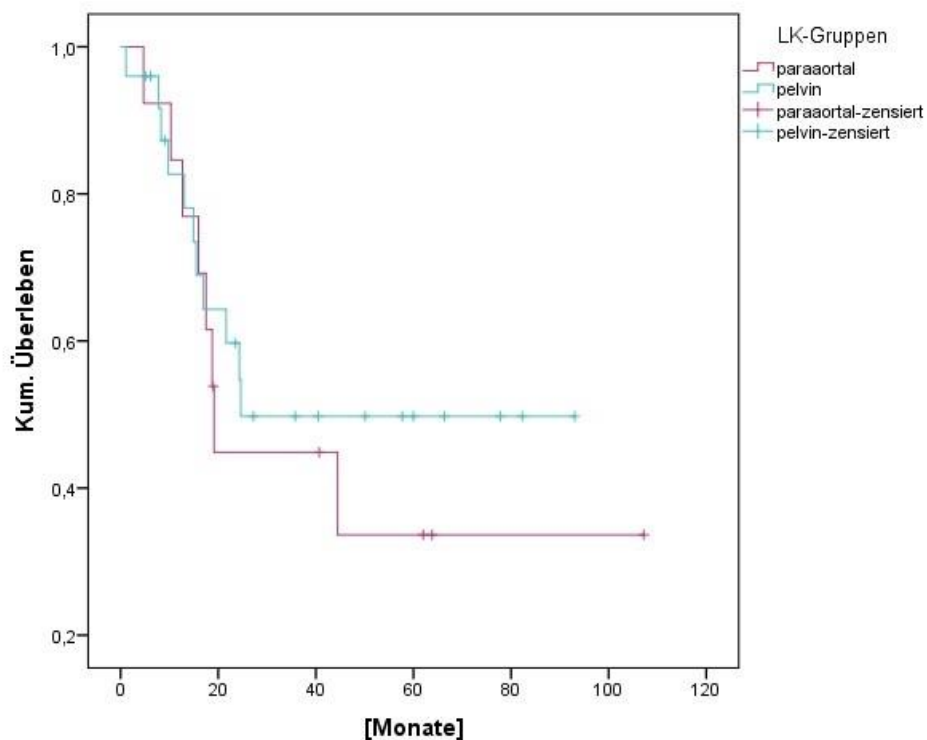


Abbildung 15: Vergleichende Ansicht des RFS der zwei Studiengruppen, paraaortal positiv n=13 [magentafarbene Linie], pelvin positiv n=25 [türkise Linie], $p=0,548^*$ (Berechnung mittel der Kaplan-Meier-Methode. Todesfälle [Stufen], zensierte Fälle [Kreuze]. *Signifikanztest auf Unterschiede mittels Logrank-Test)

5. Diskussion

Die in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnisse stellen eine retrospektive Auswertung prospektiv erhobener Daten von Patientinnen dar, welche aufgrund eines nodalpositiven Zervixkarzinoms im Zeitraum zwischen Mai 2004 und Dezember 2009 in der Klinik für Gynäkologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach erfolgtem operativen Staging mit einer primären CCRT behandelt wurden. Ziel der Untersuchung war der Vergleich der erkrankungsspezifischen Gesamt- sowie rezidivfreien ÜZ bei paraaortalem zu pelvinem LK-Befall, um eine kritische Neuevaluierung der prognostischen Bedeutung von paraaortaler LK-Tumorabsiedlung anzuregen.

Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied der erkrankungsspezifischen sowie rezidivfreien ÜZ der eingeschlossenen paraaortal bzw. pelvin positiven Patientinnen.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Personenbezogene Merkmale

5.1.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patientinnen lag bei 46,5 Jahren ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Studiengruppen (paa: 48,7 Jahre; pelv: 45,4 Jahre; $p=0,527$). Das mediane Alter war nicht bis minimal divergent dazu. Die höchste Anzahl von Neuerkrankungen fand sich bei den 45 bis 49 Jahre alten Patientinnen ($n=9$, 23,1%). Bei den über 60-Jährigen war die Inzidenz gering ($n=4$, 10,3%). Die meisten vergleichbaren publizierten Studien berichten über ein mittleres bzw. medianes Diagnosealter unter 50 Jahren (45-49 Jahre) [Hertel et al., 2002; Sonoda et al., 2003; Leblanc et al., 2007; Lim et al., 2008; Chereau et al., 2012; Gouy et al., 2013]. Hingegen zeigten zwei Publikationen und die aktuelle epidemiologische Erhebung in Deutschland aus dem Jahr 2008 ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 52 bis 54 Jahren [Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012; Marnitz et al., 2005; Hong et al., 2012]. In der paraaortalen Studiengruppe fand sich ein Inzidenzgipfel bei den 45-

bis 49-Jährigen. In der pelvinen Studiengruppe lag hingegen eine bimodale Häufigkeitsverteilung der Neuerkrankungen zwischen 30 und 39 sowie 55 bis 59 Jahren.

Dies entspricht nicht den veröffentlichten Ergebnissen in Deutschland aus dem Jahr 2008 mit einem ersten Inzidenzmaximum bei 40 bis 49 Jahren sowie bei den über 85-jährigen Patientinnen [Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012]. Die Ursache für diese Unterschiede könnte neben der geringen Gesamtfallzahl das Überwiegen der frühen Tumorstadien I-II bei der Erstdiagnose sein (n=30, 76,9%, paa: n=9, 69,2%; pelv: n=21, 80,8%). Dementsprechend verschiebt sich in dieser Studie der Altersgipfel zu den jüngeren Frauen bei insgesamt allgemeiner Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest $p=0,832$).

5.1.1.2 Beobachtungszeitraum

Für alle Patientinnen liegen Daten zur Nachbeobachtungszeit vor (Kapitel 4.1.3, Abbildung 4 und 5, Seite 35 und 36). Dennoch konnte bei 20 bzw. 28 Personen kein primärer Endpunkt bezüglich des rezidivfreien bzw. erkrankungsspezifischen Überlebens ermittelt werden. Trotzdem wurden die Patientinnen im Mittel circa vier Jahre nachbeobachtet. Bei der Hälfte des Kollektivs liegen außerdem Daten dreieinhalb Jahre oder länger nach Erstdiagnose vor. Bei einem Viertel der Frauen waren Informationen zum weiteren Erkrankungsverlauf noch nach mindestens sechs Jahren oder länger vorhanden. Die paraaortale Studiengruppe zeigt im Vergleich zur pelvinen eine längere Nachbeobachtungszeit, wenn auch ohne statistische Signifikanz ($p=0,066$). Die Mindest-Nachbeobachtungszeiten betragen zwölf bzw. acht Monate, zudem wurden 50% der jeweiligen Studiengruppe noch nach 60 bzw. 39 Monaten gesehen. Diese Differenz ist ebenfalls am ehesten der geringen Teilnehmeranzahl bzw. dem Zufall geschuldet, da die Nachsorgeplanung nicht zwischen den Tumorstadien variiert. Die Länge der Beobachtungszeit dieser Arbeit ist gegenüber den publizierten Ergebnissen (Median 19-32 Monate) von vergleichbaren Studien hervorzuheben [Chung HH et al., 2005; Lim et al., 2008; Chereau et al., 2012; Gouy et al., 2013]. Mehrere Studien beziehen sich nur auf die lebenden Patientinnen mit medianen Nachbeobachtungszeiten von 32 und 61 [Chao et al., 2008; Kidd et al., 2010; Kim et al.,

2012; Wu et al., 2014] bzw. sogar einmalig 115 Monaten [Cosin et al., 1998]. Entsprechend resultiert in der eigenen Analyse der 28 lebenden Patientinnen ebenfalls eine Zunahme der mittleren und medianen Beobachtungszeit (57,9 und 61 Monate, paa: 64,3 und 68 Monate, pelv: 53,8 und 50,1 Monate). Diese Selektion stellt jedoch eine Verzerrung der Ergebnisse dar. Trotz einer großen Anzahl von zensierten Fällen aufgrund fehlender Endpunkte wurden die Patientinnen im Vergleich zu anderen Studien deutlich länger nachbeobachtet.

5.1.2 Morphologische Parameter

5.1.2.1 Grading

Die paraaortale und pelvine Studiengruppe zeigten keinen statistischen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade ($p=0,716$). Eine Häufung der mäßig sowie niedrig differenzierten Karzinome (G2 und G3), bei einem deutlich geringerem Anteil gut differenzierter Tumore, entspricht den vergleichbaren Publikationen [Marnitz et al., 2005; Chung HH et al., 2005]. Eine differente Häufigkeitsaufteilung zeigte sich in Bezug auf die Studie von Chereau et al., die eine Mehrzahl von G1-, gefolgt von G3- und G2-Tumoren feststellte [Chereau et al., 2012]. Anzumerken ist, dass in dem eigenen Studienkollektiv zu circa einem Drittel die G3-Differenzierung festgestellt wurde, welche allgemein in der Onkologie als prognostisch am ungünstigsten diskutiert wird und damit zusätzlich zum positiven LK-Befall einen Einfluss auf die Überlebensfunktion haben könnte. Jedoch wird die prognostische Signifikanz des histopathologischen Differenzierungsgrades beim Zervixkarzinom kontrovers diskutiert [Sinn et al., 2016] und gehört, im Gegensatz zum Endometriumkarzinom, nicht zu den sicheren Prädiktoren für LK-Metastasen [Lax et al., 2016b]. Des Weiteren wurde die Einteilung in gut und schlecht differenzierte Karzinome als verlässlicher beschrieben als in drei Grading-Stufen [Lax et al., 2016a].

Die untersuchten Studienkollektive zeigten keine Varianz untereinander und zu den vorliegenden Daten in der Literatur. Zwar lag vor allem eine mäßige bis schlechte Gewebedifferenzierung vor, jedoch ist eine prognostische Relevanz nicht sicher anzunehmen.

5.1.2.2 Histologie

Innerhalb der zwei Studiengruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeiten und Aufteilung der Histologien ($p=0,337$). Ähnlich den Angaben in der Literatur war das Plattenepithelkarzinom mit jeweils über 80% die häufigste histologische Tumorentität innerhalb der zwei Studiengruppen sowie des gesamten Studienkollektivs [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Auffallend geringer als die epidemiologisch angegebenen 5-20% war das Adenokarzinom in der pelvinen Studiengruppe aufgetreten (gesamt 7,7%, paa: 15,4%, pelv: 3,9%) [Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Dies könnte zufällig und im Rahmen der geringen Fallzahl entstanden sein. Bei Betrachtung der Gruppe der ausgeschlossenen Patientinnen lag jedoch in 27,8% ein Adenokarzinom vor, weshalb auch von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann. Dennoch wurde auch eine Abhängigkeit des Infiltrationsmusters für das Vorliegen von LK-Metastasen publiziert. Von den drei von Diaz De Vivar et al. beschriebenen Infiltrationsmustern zeigte nur eines ein signifikantes Vorkommen von nodaler Tumorabsiedlung (Silva C, 24%) [Diaz De Vivar et al., 2013]. Die zwei weiteren Infiltrationsmuster waren weniger (Silva B) bis gar nicht invasiv (Silva A) und es traten LK-Metastasen in nur 0% bzw. 4,4% auf.

Die Tumorphistologie ist kein Prognosefaktor beim Zervixkarzinom, jedoch ist vor allem in den frühen Stadien die Abgrenzung besonderer Tumortypen des Plattenepithel- und Adenokarzinoms bedeutend für die Therapieplanung [Sinn et al., 2016]. Bei einer CCRT wird hingegen keine relevante Differenz zwischen einem Plattenepithel- und dem strahlenresistenten Adenokarzinom angenommen [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014].

Bis auf jeweils eine Frau in jeder Studiengruppe mit einem Karzinom plattenepithelialer Ausprägung und alleiniger Radiatio wurden alle Patientinnen mit einer CCRT behandelt. In beiden Fällen wurden ein Rezidiv sowie ein deutlich geringeres DSS festgestellt (siehe Tabelle 12).

Dies entspricht der Literatur, die einen hochsignifikanten Prognosevorteil bei Gabe einer simultanen CT belegen konnte [Rosa et al., 2012; Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration, 2008; Green et al., 2005; Lukka et al., 2002].

Tabelle 12: Charakteristika der Patientinnen mit alleiniger Radiotherapie

	Studien- gruppe	Stadium (präop)	erkrankungsspez. Überlebenszeit [Monate]	rezidivfreie Überlebenszeit [Monate]	Rezidiv- lokalisierung
Patientin 1	paraaortal	IIIB	23,9	18,8	LK (pelvin, paraaortal)
Patientin 2	pelvin	IB1	23,6	21,6	Keilbeinhöhle

Bei einer Patientin wurde ein adenosquamöses Karzinom diagnostiziert. In einem Fall ergaben die Behandlungsakten nur die ungenügende Ausprägungsbeschreibung „Mischtyp“, ohne eine weitere Spezifizierung der histologischen Komponenten anzugeben. Der Einfluss eines potentiellen prognostisch schlechteren neuroendokrinen Anteils sollte aber aufgrund der geringen Anzahl nicht entscheidend für die Endergebnisse dieser Studie sein.

Die vorliegenden Daten unterscheiden sich, bis auf das Vorkommen des Adenokarzinoms, nicht zwischen den eingeschlossenen Studiengruppen und im Vergleich zur Literatur. Das geringe Auftreten von Adenokarzinomen kann ein Selektionsbias bzw. der geringen Fallzahl oder einem nicht invasivem Infiltrationsmuster geschuldet sein. Letzteres wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht und könnte in nachfolgenden Studien interessant sein. Sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom sind histologische Untergruppen, vor allem in den frühen Tumorstadien, prognostisch bedeutsam. Hingegen scheint bei CCRT kein Prognoseunterschied zwischen den beiden Histologien vorzuliegen.

5.1.2.3 Blut- und Lymphangioinvasion

Im gesamten Studienkollektiv trat die alleinige Lymphangioinvasion (36,7%) am häufigsten auf (Kapitel 4.2.3, Tabelle 4, Seite 41). Immerhin bei 23,3% konnte ein Befall der Blut- und Lymphgefäße ausgeschlossen werden. Am wenigsten wurde eine gleichzeitige Metastasierung diagnostiziert (16,7%). In den zwei untersuchten Gruppen zeigte sich keine statistische Evidenz auf einen Unterschied der Verteilung ($p=0,331$).

Die prozentualen Häufigkeiten der alleinigen Blutgefäßbeteiligung sowie der fehlenden gleichzeitigen Metastasierung in die Blut- und Lymphgefäße sind zwischen den paraaortal und pelvin positiven Patientinnen recht homogen verteilt. Hingegen findet sich die gleichzeitige Häm- und Lymphangiainvasion prozentual dreimal häufiger in der paraaortalen Gruppe (30 vs. 10%) und der alleinige Karzinombefall in den lymphatischen Gefäßen zweimal häufiger in der pelvinen Gruppe (45 vs. 20%). Insgesamt zeigten 53,3% der 30 Patientinnen dieser Studie eine Lymph- und 36,6% eine Blutgefäßinfiltration. In der Literatur wurden hingegen Inzidenzraten eines Karzinombefall von 9-68% in den Lymphgefäßen [Birner et al., 2001; Hertel et al., 2003; Creasman und Kohler, 2004; Yan et al., 2010] und von 20-26% in den Blutgefäßen beschrieben [Birner et al., 2001; Hertel et al., 2003]. Die Lymphangiainvasion ist bei nodal negativen Patientinnen ein Risikofaktor für das Auftreten von LK-Metastasen [Lax et al., 2016b; Gien und Covens, 2009; Yan et al., 2010], somit beruht der Unterschied sicherlich auf der vollständigen Nodalpositivität des Kollektivs, während die zitierten Studien nur anteilig nodal metastasierte Patientinnen beinhalteten.

In circa der Hälfte der 30 Fälle mit vorliegenden Daten wurde keine Lymphgefäßinfiltration nachgewiesen (n=14, 46,7%, paa: n=5, 50%, pelv: n=7, 35%). Birner et al. beschrieben kommentarlos sechs aus 29 pelvin positive Patientinnen, welche keinen Lymphbahnbefall aufwiesen [Birner et al., 2001]. Dies könnte einer fehlerhaften Untersuchung und Dokumentation geschuldet sein oder es wäre vorzustellen, dass die wandernde Tumorzelle sich nicht zwangsläufig auch in den Gefäßen einnistet, sondern die Ausbreitung teilweise erst im angrenzenden LK beginnt. Gleichzeitig könnte es aber auch sein, dass der tumorinfiltrierte Anteil der Lymphbahnen nicht in der histologischen Untersuchung vorlag [Yan et al., 2010].

Der prognostische Wert der Lymphgefäßinfiltration scheint damit in der vorliegenden Studie sehr eingeschränkt und wird auch in der Literatur kontrovers diskutiert.

Mehrere Studien identifizierten einen Einfluss auf das Survival und die Rezidivrate der Erkrankung [Delgado et al., 1990; Hertel et al., 2003; Yan et al., 2010].

Roma et al. sahen jedoch nur eine Auswirkung auf das Überleben bei der Kombination mit positiven LK [Roma et al., 2017]. In der eigenen Analyse war die Lymphangiitis carcinomatosa jedoch kein Prognosefaktor für das DSS und RFS (DFS: p=0,346 und RFS: p=0,557). Auch in der univariaten Analyse mittels Logrank-Test lag keine prognostische Signifikanz für das Survival vor (DSS: p= 0,730; RFS: p=0,228).

Diesbezüglich theorisieren einige Autoren indes, dass aufgrund der starken Korrelation zwischen Lymphgefäß- und LK-Metastasierung bei Nodalpositivität die prognostische Relevanz der Lymphangioinvasion hinfällig wird [Birner et al., 2001; Yan et al., 2010]. Diese These bestätigte sich aber auch in der vorliegenden Arbeit nicht: Die Lymphgefäßinfiltration zeigte in der multivariaten Analyse keine prognostische Relevanz, wenn der Faktor Nodalstatus entfernt wurde (DFS: $p=0,395$, RFS: $p=0,606$). Die Aussagekraft dieser Studienergebnisse ist bei unvollständigen Daten und kleiner Fallzahl gering. Es zeigte sich aber passend zum Metastasierungsmodell eine vermehrte kombinierte häm- sowie lymphangische Invasion bei paraaortaler LK-Metastasierung, hingegen ein alleiniger Befall der Lymphgefäße bei positiven pelvinen LK. Im vorliegenden Kollektiv hat die Lymphgefäßinvasion jedoch keinen prognostischen Wert.

5.1.3 Staging-Befunde

Die Ergebnisse zu den laparoskopisch erfassten Staging-Parametern waren nicht statistisch signifikant zwischen den zwei Studiengruppen verschieden (siehe Kapitel 4.2.4-4.2.9, Seite 41-43). Bei allen Patientinnen lag kein Anhalt für eine Skalenuslymphknoten-Metastasierung vor. Während die Spülzytologie ebenfalls einheitlich negativ war, zeigte sich ein beginnender oder vollständiger Tumordurchbruch in 42,9%, ein Befall der Blase in 18,4%, ein Rektumbefall in gerade einmal 6,1% und eine abdominale Aussaat bei nur einer Patientin (2,8%). Die laparoskopisch erbrachten Staging-Resultate anderer Studien variieren teilweise von den eigenen. Marnitz et al. konnten zwar ähnliche prozentuale Häufigkeiten des Blasen- bzw. Rektumbefalls aufzeigen (14,3% bzw. 8,3%), eine abdominale Metastasierung wurde jedoch mit 14,3% deutlich häufiger festgestellt. Außerdem lag in 23,8% eine positive Tumorzellanalyse der Douglas-Zytologie und bei einer Patientin eine Metastase im Skalenus-LK vor [Marnitz et al., 2005]. Die Resultate der Häufigkeiten des Blasen- und Rektumbefalls von Panici et al. divergieren mit 37 bzw. 3%, ein uteriner Tumordurchbruch wurde mit 32% dagegen annähernd so häufig wie in der vorliegenden Arbeit gesehen [Benedetti Panici et al., 2013].

Aufgrund des gleichzeitigen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Wachstums des Zervixkarzinoms ist das Tumolvolumen ein Prädiktor für LK-Metastasen. Der Tumordurchbruch bzw. Blasen- und Rektumbefall war in der vorliegenden Studienpopulation jedoch geringer als erwartet und sollte keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben gehabt haben.

5.1.4 Die laparoskopische LNE

In dem eigenen Studienkollektiv wurde die paraaortale als auch die pelvine LNE vorrangig als Debulking-OP mit mehr als fünf exstirpierten LK durchgeführt (in 89,7% bzw. 78,9% der Fälle). Dies übertrifft gering den erreichten prozentualen Anteil paraaortalem Debulkings bei Marnitz et al. und Del Pino et al. [Marnitz et al., 2005; Del Pino et al., 2013]. Hong et al. und Chung et al. erreichten in der Gesamtheit der jeweiligen Studienpopulation ein pelvines LK-Debulking [Hong et al., 2010; Chung HH et al., 2005]. Lim et al. wiesen auch ein vollständiges pelvines Debulking auf, im paraaortalen Bereich war das jedoch nicht gegeben, nähere Zahlen wurden nicht publiziert [Lim et al., 2008]. Es besteht keine statistisch signifikante Differenz in der Anzahl entnommener und befallener paraaortaler bzw. pelviner LK zwischen den zwei untersuchten Studiengruppen. Die im gesamten Studienkollektiv sowie den zwei Studiengruppen durchschnittlich 16 entfernten paraaortalen LK übersteigen die in der deutschen Leitlinie empfohlene Menge von acht bis zehn zu exstirpierenden LK [Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Ähnliche Studien erzielten eine laparoskopische Entnahme von durchschnittlich zehn bis 20,8 LK im paraaortalen Bereich [Sonoda et al., 2003; Leblanc et al., 2007; Lim et al., 2008; Chereau et al., 2012; Del Pino et al., 2013]. Für die pelvine LNE empfiehlt die aktuelle deutsche Leitlinie allgemein die Exstirpation von 15 bis 20, die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-GCG) hingegen mindestens zwölf entnommene LK [Verleye et al., 2009, Leitlinienprogramm Onkologie, 2014]. Als im Aufbau vergleichbare Veröffentlichung berichten Saguraki et al. von durchschnittlich 13 bis 56,4, jedoch hauptsächlich durch eine LNE per laparotomiam geborgene LK [Sakuragi, 2007]. Durch eine laparoskopische LK-Exstirpation erreichten weitere Studien im Mittel 14-27 entfernte pelvine LK [Marnitz et al., 2005; Lim et al., 2008; Hong et al., 2012]. Damit liegen die eigenen Ergebnisse mit 13,4 exstirpierten LK (paa: 12,7; pelv: 13,7) grenzwertig an der

empfohlenen und unter der erreichbaren Anzahl. In der univariaten Analyse der eigenen Daten zeigte sich jedoch kein signifikanter prognostischer Unterschied hinsichtlich der empfohlenen Mindestmenge der entnommenen LK (siehe Tabelle 13). Zu berücksichtigen ist dabei aber die geringe Fall- und Ereigniszahl dieser Studie.

Tabelle 13: Übersicht der Signifikanzwerte (p) der univariaten Analyse des DSS und des RFS mittels Logrank-Test zur empfohlenen Mindestmenge zu entnehmender paraaortaler bzw. pelviner LK

	DSS [p=]	RFS [p=]
< 10 vs. ≥ 10 paraaortale LK	0,922	0,148
< 12 vs. ≥ 12 pelvine LK	0,201	0,993
< 20 vs. ≥ 20 pelvine LK	0,225	0,106

Im Durchschnitt waren zwei paraaortale und drei pelvine LK befallen. Das entspricht den Ergebnissen der meisten Studien zur LNE [Marnitz et al., 2005; Delpech et al., 2007a; Suprasert et al., 2012; Gouy et al., 2013]. Lim et al. stellten einen LK-Befall von drei bis fünf LK im paraaortalen bzw. pelvinen Bereich fest [Lim et al., 2008]. Entsprechend der kontinuierlichen Tumorausbreitung mit den pelvinen LK als erste sowie den paraaortalen LK als zweite LK-Station und damit lymphatisch fortgeschrittener Erkrankung unterscheidet sich die Anzahl der tumorbefallenen pelvinen LK zwischen den zwei Studiengruppen nicht signifikant (paraaortal 4,5 LK vs. pelvin 1,9 LK; $p=0,195$). Auffällig ist eine teilweise größere Abweichung des Medianwerts vom Mittelwert (Tab.5 und 6, Kapitel 4.3.3, Seite 46). Ursächlich dafür ist eine schiefe Verteilung durch mehrere Ausreißer und deren Einfluss auf den Mittelwert. Der Medianwert ist hingegen davon unbeeinflusst sowie bei fehlender Normalverteilung besser interpretierbar [Lange und Bender, 2007] und in der vorliegenden Studie deutlich geringer. Sechs Patientinnen wiesen nur eine paraaortale LK-Metastase (46,2%) auf sowie 19 Patientinnen (50%) – fünf in der paraaortalen und 14 in der pelvinen Studiengruppe – zeigten ebenfalls nur einen tumorbefallenen pelvinen LK. In der univariaten Analyse mittels Logrank-Test konnte kein Überlebensvorteil der Patientinnen mit einer LK-Metastase gegenüber den Frauen mit mehr als einem befallenen LK nachgewiesen werden (1 LK-Metastase vs. >1 LK-Metastase paraaortal/pelvin: DSS: $p=0,134$ / $p=0,073$; RFS: $p=0,092$ / $0,094$), wie es in anderen Studien der Fall war [Goff et al., 1999; Sakuragi et al., 1999; Leblanc et al., 2007].

In der vorliegenden Arbeit ergab sich statistisch kein prognostischer Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen hinsichtlich der Art der Durchführung der LK-Entnahme sowie der Anzahl der entnommenen und befallenen LK. Der in der Literatur beschriebene Überlebensvorteil bei einer einzelnen LK-Metastase konnte in den eigenen Ergebnissen nicht wiedergegeben werden.

5.1.5 Prä- und postoperative Stadien

In dieser Arbeit wurden Patientinnen mit den prä- und postoperativen Stadien IA1 bis IVA eingeschlossen. Unabhängig von der in der Gesamtheit der Studienpopulation vorliegenden Nodalpositivität führten bei über einem Drittel der Patientinnen die in der Staging-OP gewonnenen Befunde zu einem höheren postoperativen Stadium (46,2%; paa: 53,8%; pelv: 42,3%). Betrachtet man nur die 30 Patientinnen der präoperativen Stadien IB1 bis IIB, bei denen im Falle von negativen LK primär eine operative Therapie möglich gewesen wäre, so sind es immer noch 43,3% (n=13), welche aufgrund der abdominalen Staging-Befunde eine Modifikation der Behandlung erhalten hätten (paa: n=4/9, 44,4%; pelv: n=9/21 42,9%). Im Falle der neun Frauen der präoperativen Stadien IIIA-IVA wäre dieselbe Therapieoption trotz postoperativer Stadiumänderung resultiert. Zwar ergab sich aus diesem Ergebnis in der vorliegenden Studie keine therapeutische Konsequenz, da alle Patientinnen aufgrund der LK-Metastasierung einer CCRT zugeführt wurden. Dennoch bestätigt es die breitgestreuten Resultate anderer Autoren, welche in 8,9% bis 58% der Fälle Stadien- oder Therapiemodifikationen nach einem operativen Staging beobachteten [Odunsi et al., 2001; Hertel et al., 2002; Marnitz et al., 2005; Leblanc et al., 2007; Lim et al., 2008; Benedetti Panici et al., 2013; Brockbank et al., 2013]. Aufgrund der geringen Fallanzahl innerhalb der einzelnen Stadien konnte ein Vergleich der post- zu präoperativen Veränderungen mittels McNemar-Test nur unter Zusammenfassung der Stadien I bis III mit Testung gegen Stadium IVA erfolgen. Es zeigt sich eine signifikante postoperative Häufung des Stadiums IVA ($p=0,000$). In der Überlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode und univariater Untersuchung durch den Logrank-Test konnte jedoch keine signifikante Prognosedifferenz nach fünf Jahren zwischen Patientinnen mit bzw. ohne Stadiumänderung festgestellt werden (DSS: 67,1% vs. 64,6%, $p=0,641$; RFS: 26,7% bzw. 53,9%, $p=0,386$). Ursächlich dafür könnten die größere prognostische Relevanz der ebenfalls vorhandenen LK-

Metastasen gegenüber einer abdominalen Tumoraussaat sowie die gleichförmige Therapie aller eingeschlossenen Teilnehmerinnen sein.

Trotz der häufigen Stadienveränderung nach operativem Staging in bis zu 50% der Studienteilnehmerinnen ergab sich dadurch kein prognostischer Unterschied. Ursächlich könnte die vollständige lymphogene Metastasierung sein.

5.1.6 Rezidivgeschehen und -lokalisationen

Bei den 38 Patientinnen mit vorliegenden Informationen zum Auftreten bzw. Ausschluss eines Rezidivs wurde in 50% eine Rekurrenz des Karzinoms festgestellt (n=19). In 29,4% waren es lokale und in 73,7% ferne Rezidivlokalisationen. Am häufigsten fanden sich ossäre Metastasen (26,3%), gefolgt von pulmonalen und pelvinen Rezidiven (15,8% und 21%). In vergleichbaren Studien über das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom lag das prozentuale Auftreten zwischen 7 und 38%, somit unter dem eigenen Ergebnis [Sonoda et al., 2003; Chung HH et al., 2005; Gold et al., 2008]. Ähnliche Studien mit nodalpositiven Teilnehmerinnen hingegen zeigten Rekurrenzzraten von 36,4 bis 64% [Varia et al., 1998; Leblanc et al., 2007; Kim et al., 2012; Gouy et al., 2013]. Einzig eine Veröffentlichung [Sonoda et al., 2003] berichtete dagegen von 9,9% Rezidiven bei insgesamt 81 Patientinnen, 30 davon paraaortal positiv. Während unter den nodal erkrankten Fällen 20% Fernrezidive ausbildeten, waren es jedoch nur 6% der LK negativen Teilnehmerinnen. Chung et al. sahen nur lokale Rezidive [Chung HH et al., 2005]. Bei Gold et al. rezidierte die Erkrankung häufiger außerhalb des kleinen Beckens (53,8%), bei Sood et al. gab es hingegen die doppelte Anzahl an lokoregionalen gegenüber Fernrezidiven (66,7% vs. 33,3%) [Sood et al., 2003; Gold et al., 2008]. Obwohl in der vorliegenden Arbeit eine größere Anzahl an Rezidiven in der paraaortalen Studiengruppe diagnostiziert wurde, war der Unterschied zum pelvinen Kollektiv nicht statistisch signifikant (paa: n=8/13, 61,5%; pelv: n=11/25, 44%; p=0,495). Des Weiteren lagen bei den pelvin positiven Frauen ferne und lokale Rezidivlokalisationen zu zwei bzw. einem Drittel vor, hingegen zeigte die paraaortal positive Gruppe hauptsächlich Fernrezidive. Auffällig ist, dass eine Rekurrenz in die paraaortalen LK allein in einem Fall der paraaortalen Studiengruppe auftrat. Leblanc et al. konnten neben einer Rezidivrate von 57% ebenfalls ein insgesamt erhöhtes

Vorkommen ferner Rezidive bei paraaortaler LK-Metastasierung feststellen [Leblanc et al., 2007]. Bei tumorfreien LK traten Rezidive hingegen in 29,2% und vornehmlich lokal im kleinen Becken auf. Bei Kim et al. zeigten 68% der paraaortal und supraklavikulär positiven und nur 41% der allein paraaortal metastasierten Patientinnen ein Rezidivgeschehen [Kim et al., 2012]. Del Pino et al. sahen bei pelviner Nodalpositivität vornehmlich Rezidive im kleinen Becken. Die paraaortal positiven Patientinnen zeigten neben Fern- besonders häufig paraaortale LK-Metastasen [Del Pino et al., 2013]. Die Rezidivrate der Patientinnen mit tumorbehafteten paraaortalen LK war mit 64% ähnlich den eigenen Ergebnissen [Varia et al., 1998]. Auffällig divergent ist, dass immerhin ein Drittel der Rezidive im pelvinen Bereich und 43% als Fernmetastasierung aufgetreten waren. Das erhöhte pelvine Rezidivvorkommen könnte aus dem fehlendem LK-Debulking resultieren. Gouy et al. berichteten über eine Rezidivrate von 56% bei paraaortalem LK-Befall (>5mm) [Gouy et al., 2013]. Im Falle der 13 Patientinnen mit paraaortalen Mikrometastasen (<5mm) wurden jedoch nur zwei Rezidive (15,4%) verzeichnet. In der vorliegenden Studie wurde der Aspekt einer Mikrometastasierung leider nicht berücksichtigt, sollte jedoch in zukünftigen Studien zur prognostischen Bedeutung von LK-Metastasen einbezogen werden.

Die Rezidivinzidenz der untersuchten Gruppen ist hauptsächlich mit den Ergebnissen der Literatur vergleichbar. Ebenfalls entspricht die vorrangige Fernmetastasierung bei paraaortal positiven LK den publizierten Ergebnissen. In nachfolgenden Untersuchungen sollte die prognostische Bedeutung einer LK-Mikrometastasierung bezüglich des Rezidivgeschehens und Überlebens berücksichtigt werden.

5.1.7 Diskussion der Überlebenszeitanalyse

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung des DSS waren in der paraaortalen Studiengruppe prognostisch günstiger (mittlere ÜZ: 93,8 vs. 66,1 Monate, DSS nach fünf Jahren: 81,5 vs. 59,7%). Hingegen zeigte das pelvine Studienkollektiv beim RFS einen Prognosevorteil (mediane ÜZ: 24,6 vs. 19,2 Monate; mittlere ÜZ: 53,7 vs. 48,9 Monate, RFS nach fünf Jahren: 49,8 vs. 33,7%). Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (DSS: $p=0,164$; RFS: $p=0,548$), sodass sie nicht allgemein übertragbar sind und auch zufällig oder durch die geringe Fallzahl entstanden sein könnten. Auch das retrospektive Studiendesign schränkt die Aussagekraft der

Ergebnisse ein. Jedoch wird aufgezeigt, dass für die vorliegende paraaortal positive Patientinnengruppe unter kurativer Therapie ein sehr gutes Langzeitüberleben möglich war, wenn auch häufiger mit einem Tumorrezidiv verbunden.

Außerdem bietet die Literatur bisher keinen Vergleich der Prognose zur Evaluation der Stadienzuteilung von paraaortal zu pelvin positiven Patientinnen nach leitliniengerechter Therapie nach einer Staging-OP mittels LNE und CCRT. Die veröffentlichten Survivalergebnisse sind heterogen und aufgrund abweichender Primärfragestellungen, Behandlungszeiträume, Studien-, Diagnostik- sowie Therapieprotokolle auch nur eingeschränkt mit den eigenen Resultaten vergleichbar.

Die einzige prospektiv durchgeführte, deutlich fallzahlstärkere Studie sah ein schlechteres DSS und ähnliches RFS nach fünf Jahren von jeweils 30% für 93 paraaortal und über 50% für 264 pelvin positive Patientinnen [Kidd et al., 2010]. Abweichend zur vorliegenden Arbeit wurde jedoch kein operatives Staging mit LNE und kein einheitliches Therapieprotokoll verwendet.

Chung et al. publizierten ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil bei pelvinem gegenüber paraaortalem LK-Befall (5-Jahres-DFS 41,8% vs. 78,5%) [Chung et al., 2016]. Jedoch wurden die 31 paraaortal und 15 supraklavikulär positiven Patientinnen zusammengefasst und gegen die pelvin positive Gruppe getestet. Dennoch sind sowohl die paraaortale als auch die pelvine Überlebensrate günstiger als in der vorliegenden Arbeit. Neben einer größeren Fallzahl, radiologischem Staging sowie einer CCRT ab Stadium IIB unterscheidet sich diese Studie von der vorliegenden Arbeit auch durch die größere Anzahl der frühen Stadien IA2 bis IIB (86% vs. 77%).

Dagegen sahen Goff et al. ebenfalls eine günstigere Prognose bei paraaortalem gegenüber pelvinem LK-Befall [Goff et al., 1999]. Die mediane rezidivfreie ÜZ war in der paraaortalen Studiengruppe im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit mit 33 Monaten länger. Die Autoren sehen die an die Ergebnisse des operativen Stagings angepasste Therapie, im Sinne des vergrößerten Bestrahlungsfelds bei paraaortalem LK-Befall, als ursächlich dafür. Die Zurechnung von LK-Metastasen im Bereich der großen Iliakalgefäße zu dem paraaortalen Studienkollektiv könnte günstigere Ergebnisse verursacht haben. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde kein einheitliches Chemotherapeutikum, vorrangig jedoch 5-Flourouracil, genutzt und in nur 21% der Fälle die LNE laparoskopisch durchgeführt.

Bei Del Pino et al. lag das RFS bei pelviner bzw. paraaortaler LK-Metastasierung um

die 60 Monate und damit deutlich über den eigenen Resultaten bei gleicher Teilnehmerzahl und ebenfalls fehlender statistischer Signifikanz [Del Pino et al., 2013]. Unvollständigweise wurde in dieser Veröffentlichung nicht genau dargelegt, ob es sich dabei um den Median- oder den Durchschnittswert handelt. Als Mittelwert lägen die Ergebnisse nah an den eigenen (paa: 48,9 Monate; pelv: 53,7 Monate), was zwar berechenbar, jedoch aufgrund resultierender Unterschätzung des Mittels bei nicht teils zensiertem Datensatz sowie zusätzlich starker Ausreißer-Empfindlichkeit statistisch nicht sinnvoll ist. Des Weiteren wurde gegensätzlich zur vorliegenden Arbeit allein die paraaortale LNE standardmäßig durchgeführt, die pelvine LNE dagegen nur bei vergrößerten LK.

Bei Grigsby et al. und Yamashita et al. erfolgte ebenfalls allein ein radiologisches Staging mit einem schlechteren DSS nach fünf Jahren, vor allem bei paraaortaler Nodalpositivität (37,5 bis 60,8%) [Grigsby et al., 2004; Yamashita et al., 2005]. Letztere schlossen einzig die noch lebenden Patientinnen in die Auswertung ein, woraus eine sehr geringe Fallzahl resultierte (paa: n=15; pelv: n= 4). Außerdem erhielt nur die Hälfte der Frauen eine CCRT.

Mehrere Studien aus dem Zeitraum 1975 bis 1999 sahen ein schlechteres Survival bei abweichender Therapie mittels Hysterektomie und adjuvanter Radiatio [Magrina, 2001; Sakuragi et al., 1999] sowie geringerer Anzahl eingeschlossener Patientinnen [Odunsi et al., 2001; Sakuragi et al., 1999]. Cosin et al. hingegen führten allein eine Radiatio mit vorausgehender LNE durch und erreichten ein vergleichbares RFS nach fünf Jahren (paa: n=46, 43%; pelv: n=87, circa 50%) [Cosin et al., 1998].

Für das Therapieprinzip der TMMR mit pelviner sowie paraaortaler tLNE liegen bisher nur unizentrische Ergebnisse vor, jedoch zeigte sich ein ähnliches Survival wie bei einem Befall der pelvinen first-line-LK, bei positiven paraaortalen LK ohne einen Nachweis von pelvinen second-line-LK-Metastasen im präsakralen und iliakal kommunen Bereich [Höckel et al., 2019].

Das Überleben der paraaortal positiven Studiengruppe allein betrachtet liegt zwischen den variierenden publizierten Survival-Daten nach LNE und CCRT.

Zwei Studien veröffentlichten schlechtere Ergebnisse [Vandeperre et al., 2015; Sonoda et al., 2003]. Vandeperre et al. führten hingegen in 94% der Fälle eine Laparotomie mit einer geringeren Anzahl von durchschnittlich fünf entfernten LK durch. Sonoda et al.

ermittelten eine kürzere mittlere ÜZ von nur 26,5 Monaten bei ebenfalls kurzer mittlerer Nachbeobachtungszeit von 16,5 Monaten. Dagegen sahen Gouy et al. in einer prospektiven Untersuchung mit 29 Teilnehmerinnen ein OS nach drei Jahren von 100% bei einem, jedoch nur 56% bei zwei karzinombefallenen paraaortalen LK [Gouy et al., 2013]. Die mediane Anzahl von zwei tumorbesiedelten LK entspricht den eigenen Ergebnissen.

Chung et al. sahen zwar innerhalb der kurzen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten (5-35 Monate) kein Rezidiv oder Versterben, was jedoch bei der geringen Fallzahl von fünf Patientinnen zufällig aufgetreten sein kann [Chung HH et al., 2005]. Leblanc et al. unterschieden in ihrer Analyse das Überleben bei Mikro- und Makrometastasierung [Leblanc et al., 2007]. Im Falle von einer LK-Tumorabsiedlung kleiner 5mm konnte ein günstigeres 5-Jahres-DFS von über 70% festgestellt werden. Bei einer Metastasierung größer 5mm war das DFS nach fünf Jahren mit 35% ähnlich dem in dieser Arbeit ermittelten RFS. Marnitz et al. führten bei 49 Patientinnen häufiger ein LK-Debulking mit gering höherer Anzahl entfernter paraaortaler LK durch (16 vs. 14 LK) und erreichten eine 4-Jahres-SR von circa 55% [Marnitz et al., 2005]. Zwei Studien publizierten ähnliche Ergebnisse. Die Analyse von Ng et al. ergab für 19 paraaortal positive Patientinnen ein 5-Jahres-OS und -PFS von 40 bzw. 32% sowie eine mediane progressionsfreie ÜZ von 18 Monaten [Ng et al., 2015]. Ein operatives LK-Staging wurde jedoch nur in 37,5% der Fälle durchgeführt. Bei Chereau et al. war das RFS von 16 Patientinnen nach drei Jahren mit 40% ebenfalls kongruent mit der vorliegenden Studie (44,9%) [Chereau et al., 2012].

Nach einem bilddiagnostischen Staging werden in der Literatur 4- bzw. 5-Jahres-OS-Raten von 29,8 bis 56,3% angegeben [Wu et al., 2014; Kazumoto et al., 2011; Kim YS et al., 2009; Chao et al., 2008]. Im Vergleich damit liegt das in dieser Arbeit ermittelte DSS deutlich darüber und das RFS im unteren Bereich.

Weitere Studien sind aufgrund der primär operativen Therapie bzw. der Durchführung einer Komplettierungs-OP nicht vergleichbar [Kwon et al., 2016; Chantalat et al., 2015; Delpech et al., 2007; Houvenaeghel et al., 2006; Kim HJ et al., 2005].

Dass die Ergebnisse bei nodalem Tumorbefall in den paraaortalen LK variieren, kann zufällig durch eine Selektion bzw. die geringen Fallzahlen, welche sich aus der geringen Inzidenz paraaortaler LK-Metastasen ergeben, entstanden sein. Diskutabel wäre aber

auch, dass aufgrund der Schwere der Erkrankung eine leitliniengerechtere Therapie durchgeführt wurde.

Die Überlebensdaten in der Literatur variieren ebenfalls bei pelvinem LK-Tumorbefall und reichen nach CCRT von einem OS nach drei Jahren von 23% [Endo et al., 2015] bis zu 82% [Liang et al., 2014]. Die pelvine Studiengruppe liegt mit einem 5-Jahres-DSS von 59,7% und einem -RFS von 49,8% nahe an den Resultaten von Milosevic et al. [Milosevic et al., 2014]. Die meisten publizierten Survival-Resultate wurden jedoch nach primär operativer Therapie veröffentlicht bzw. beinhalten nur die Stadien IB bis IIA, weshalb sie mit der vorliegenden Arbeit schwer vergleichbar sind [Höckel et al., 2019, Liu et al., 2015; Li et al., 2015; Kato et al., 2013; Lee et al., 2013; Okazawa et al., 2012; Rudtanasudjatun et al., 2011; Gien und Covens, 2009; Horn et al., 2008; Hertel et al., 2003; Kinney et al., 1995; Delgado et al., 1990].

Im Vergleich mit den publizierten Überlebensdaten des gesamten Stadiums IVB sind die eigenen Ergebnisse des DSS und RFS deutlich höher [Wiebe et al., 2012; Nishio, 2008; Bielska-Lasota et al., 2007; Quinn et al., 2006; Zigelboim et al., 2006; Benedet, 2000]. Hingegen entsprechen sie den günstigeren Survival-Resultaten allein nodalmetastasierter IVB-Patientinnen anderer Studien [Oishi et al., 2016; Im et al., 2015; Kim et al., 2010; Chao et al., 2008]. Kim et al. sahen sogar ein noch günstigeres 3-Jahres-RFS [Kim et al., 2012].

In der vorliegenden Arbeit war bei paraaortalem LK-Befall das DSS günstiger, bei pelviner LK-Metastasierung hingegen das RFS, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Ergebnisse sind teilweise besser als die in der Literatur publizierten, bei eingeschränkter Vergleichbarkeit aufgrund der starken Heterogenität der Studien.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit die Aussage anderer Autoren, dass bei limitierter Nodalmetastasierung im paraaortalen Bereich eine kurative Therapie mittels leitliniengerechter CCRT sowie ein Langzeitüberleben bei einem großen Teil der Erkrankungsfälle möglich sind [Kim et al., 2012]. Aufgrund dieser deutlichen Diskrepanz der Prognose bei Nodal- gegenüber Organbefall im Stadium IVB erscheint die Zuteilung positiver paraaortaler LK nicht gerechtfertigt. Jedoch sind prospektive, randomisierte, fallzahlstarke Studien notwendig, um die Prognose dieser Patientinnengruppe zu

erfassen. Möglich wäre, angelehnt am Staging des Endometrium- und Ovarialkarzinoms, eine Zusammenfassung der pelvinen und paraaortalen LK zu einem separaten Stadium, wie in der aktuellen FIGO-Klassifikation empfohlen [Bhatla et al., 2019; Horn et al., 2019].

5.2 Diskussion des Studiendesigns, der Methodik und Statistik sowie Limitationen der Arbeit

Die retrospektive Datenerhebung und -auswertung hat Vorteile für die Durchführung einer Studie, aber bringt auch potentielle Bias mit sich. Sie liefert zeitnah Ergebnisse und ist für die erste Überprüfung einer Hypothese geeignet. Bei der Datenerfassung waren teilweise fehlende Werte für einzelne Merkmale aufgetreten. Die betroffenen Fälle wurden dann aus der statistischen Analyse genommen und in der Ergebnisübersicht dementsprechend gelistet.

Weiterhin ist die geringe Fallzahl des gesamten Studienkollektivs und auch in den zwei Studiengruppen zu berücksichtigen, die sich auf die niedrige, stadienabhängig steigende Inzidenzrate von LK-Metastasen (pelvin ca. 30%, paraaortal 5-10%) [Stauber und Weyerstahl, 2007] zurückführen lässt. Die Inzidenz von pelvinem und bzw. oder paraaortalem LK-Befall ist jedoch insgesamt bei Frauen mit einem Zervixkarzinom selten. Zusätzlich differieren die beiden Studiengruppen auch untereinander in der Patientinnenanzahl (paa: n= 13, pelv: n=26). Durch die Auswertung möglichst objektiver Kriterien (z.B. Alter, Histologie) wurde versucht, den Einfluss von Störgrößen einzuschränken. Es lagen dementsprechend zwischen den zwei Studiengruppen keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Variablen vor. Neben einer Randomisierung der zwei Studiengruppen sowie einer zusätzlichen nodalnegativen Kontrollgruppe wären bei nachfolgenden Untersuchungen zusätzlich die Erfassung des Karnofsky-Index zur objektiven Bewertung des physischen Zustands der Patientinnen und außerdem weitere Variablen der Tumordiagnostik (z.B. Größe der LK-Metastasen, immunhistologische Parameter) sowohl interessant als auch sinnvoll.

Des Weiteren ist die geringe Anzahl von eingetretenen Endpunkten bzw. der hohe Anteil an zensierten Fällen zu diskutieren. Das verhindert zwar die Berechnung der realen Überlebenszeit einer Studienpopulation, gleichzeitig ist das zu einem gewählten Zeitpunkt vorliegende Überleben einiger Patientinnen auch eine Aussage. Eine

zusätzliche Stärke der vorliegenden Studie ist die lange mittlere Nachbeobachtungszeit. Die einheitliche, unizentrische Diagnostik, Therapie und Nachsorge mit einer Behandlung durch die gleichen, seit Jahren im laparoskopischen Staging routinierten Operateure ist ein weiterer positiver Aspekt der vorliegenden Studie, der mögliche Bias durch Differenzen im Prozedere verhindert.

Die Signifikanztestung wurde zur Überprüfung der Stichprobenwerte der zwei Studiengruppen hinsichtlich eines statistisch relevanten Unterschieds verwendet. Es wurde dabei das exakte, zweiseitige Signifikanzniveau von $p < 0,05$ betrachtet, um den α -Fehler so gering wie möglich zu halten. Hauptsächlich waren die Ergebnisse des Vergleichs der Studiengruppen nicht signifikant. Das könnte einerseits bedeuten, dass die zwei Studiengruppen sich in den nicht signifikanten Variablen nicht unterscheiden, oder andererseits, dass der Unterschied aufgrund des geringen Stichprobenumfangs statistisch nicht aufzuzeigen ist. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen β -Fehlers wäre durch einen größeren Stichprobenumfang geringer. Mehrere signifikante Ergebnisse kamen aufgrund der Selektion der zwei Studienpopulationen nach positiven paraaortalen bzw. pelvinen LK zustande und sind nicht weiter interessant (z.B. Anzahl befallener paraaortaler LK). Somit sind die Resultate maximal auf die Studienpopulation anwendbar. Die Übertragung auf die Grundgesamtheit ist nicht möglich. Trotz dieser eingeschränkten Aussagekraft sind die Ergebnisse dennoch als richtungsweisend anzusehen. Idealerweise werden sie durch prospektive, randomisierte, fallzahlstarke und gegebenenfalls multiinstitutionelle Studien ergänzt.

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die onkologischen und prognostischen Ergebnisse von 39 aus 70 Patientinnen mit paraaortalem oder pelvinem LK-Befall verglichen, welche zwischen 2004 und 2009 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach einem laparoskopischem Staging mittels LNE und CCRT behandelt wurden, um die Zuordnung von tumorbehafteten paraaortalen LK zur Fernmetastasierung zu evaluieren. Zwar enthält die Literatur viele Survival-Daten paraaortal und pelvin positiver Patientinnen, jedoch erfolgte keine Analyse bei Befall der paraaortalen LK und der damit verbundenen Prognose. In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des DSS und RFS bei paraaortaler oder pelviner Nodalpositivität festgestellt werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, der geringen Fall- und Ereigniszahl sind die Ergebnisse jedoch nur auf die eigene Studienpopulation anwendbar und stellen eine Tendenz dar. Für die untersuchten paraaortal positiven Patientinnen konnte aber gezeigt werden, dass ein Langzeitüberleben, ähnlich dem bei pelvinem Nodalbefall, möglich ist. Die vorhandenen Publikationen variieren zwar hinsichtlich des Aufbaus, der Diagnostik sowie Therapie, und die Survival-Ergebnisse sind recht breitgestreut, dennoch bestätigen sie in den meisten Fällen ebenfalls die Aussage, dass die Überlebenszeiten paraaortal positiver Patientinnen über denen anderer Metastasierungslokalisationen außerhalb des Beckens liegen und an die von pelvin positiven Patientinnen heranreichen. Zur Verifizierung des wahren Survivalunterschieds bei paraaortaler zu pelviner Tumorabsiedlung sind weitere randomisierende, prospektive Vergleichsstudien nötig, bei der geringen Inzidenz von paraaortalen LK-Metastasen beim Zervixkarzinom und hoher benötigter Teilnehmerzahl zum Erhalt einer statistisch aussagekräftigen Power möglichst multizentrisch angelegt.

7. Literaturverzeichnis

- Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudawa W, Kakinohana Y, Aoki Y, Murayama S (2013). External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. *Journal of Radiation Research*, 54(4):690–696.
- Ascher SM, Takahama J, Jha RC (2001). Staging of gynecologic malignancies. *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*, 12(2):105–129.
- Baltzer J (2011). Gynäkologische Onkologie – Dysplasien und Karzinom der Zervix. In: Kreienberg R, Ludwig H, Hrsg. 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Werte · Wissen · Wandel. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2011:371–391.
- Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut (<https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>, Zugriff am: 07. Februar 2020).
- Bender R, Lange S (2007). Was ist der *p*-Wert. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1:e15-16.
- Bender R, Lange S, Ziegler A (2007). Wichtige Signifikanztests. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1:e24–e25.
- Benedet JL (2000). Progress in gynecologic cancer detection and treatment. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 70(1):135–147.
- Benedetti Panici P, Basile S, Angioli R (2009). Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: the standardization of surgical procedure and its clinical impact. *Gynecologic Oncology*, 113(2):284–290.
- Benedetti Panici P, Perniola G, Tomao F, Fischetti M, Savone D, Di Donato V, Angioli R, Muzii L (2013). An update of laparoscopy in cervical cancer staging: is it a useful procedure? *Oncology*, 85(3):160–165.
- Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu H-S, Ngan H, Mäenpää J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna DU, Plante M, Natarajan J (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the*

- International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 145(1):129–135.
- Bielska-Lasota M, Inghelmann R, van de Poll-Franse L, Capocaccia R, EUROCARE Working Group (2007). Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecologic Oncology*, 105(3):609–619.
- Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G, Oberhuber G (2001). Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. *Clinical Cancer Research*, 7(1):93–97.
- Brockbank E, Kokka F, Bryant A, Pomel C, Reynolds K (2013). Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3):CD008217.
- Chantalat E, Vidal F, Leguevaque P, Lepage B, Mathevet P, Deslandres M, Motton S (2015). Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 193:118–122.
- Chao A, Ho K-C, Wang C-C, Cheng H-H, Lin G, Yen T-C, Lai C-H (2008). Positron emission tomography in evaluating the feasibility of curative intent in cervical cancer patients with limited distant lymph node metastases. *Gynecologic Oncology*, 110(2):172–178.
- Chéreau E, Feron J-G, Ballester M, Coutant C, Bezu C, Rouzier R, Touboul E, Daraï E (2012). Contribution of pelvic and para-aortic lymphadenectomy with sentinel node biopsy in patients with IB2-IIIB cervical cancer. *British Journal of Cancer*, 106(1):39–44.
- Chung HH, Lee S, Sim J-S, Kim J-Y, Seo SS, Park S-Y, Roh J-W (2005). Pretreatment laparoscopic surgical staging in locally advanced cervical cancer: preliminary results in Korea. *Gynecologic Oncology*, 97(2):468–475.
- Chung Y-L, Horng C-F, Lee P-I, Chen F-L (2016). Patterns of failure after use of (18)F-FDG PET/CT in integration of extended-field chemo-IMRT and 3D-brachytherapy plannings for advanced cervical cancers with extensive lymph node metastases. *BMC cancer*, 16:179.
- Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB (1998). Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 82(11):2241–2248.

- Creasman WT, Kohler MF (2004). Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecologic Oncology*, 92(2):525–529.
- Del Pino M, Fusté P, Pahisa J, Rovirosa A, Martínez-Serrano MJ, Martínez-Román S, Alonso I, Vidal L, Ordi J, Torné A (2013). Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 23(9):1675–1683.
- Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F (1990). Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 38(3):352–357.
- Delpech Y, Haie-Meder C, Rey A, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duillard P, Castaigne D, Morice P (2007). Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity. *Annals of Surgical Oncology*, 14(11):3223–3231.
- Diaz De Vivar A, Roma A, Park K, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J, Mikami Y, Hong SR, Arville B, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers J, Tabassum F, Barbuto D, Aguilera-Barrantes I, Shaye-Brown A, Daya D, Silva E (2013). Invasive Endocervical Adenocarcinoma: Proposal for a New Pattern-based Classification System With Significant Clinical Implications: A Multi-institutional Study. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 32(6):592–601.
- Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB (1989). Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160(5 Pt 1):1055–1061.
- Endo D, Todo Y, Okamoto K, Minobe S, Kato H, Nishiyama N (2015). Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort. *Journal of Gynecologic Oncology*, 26(1):12–18.
- Farnsworth RH, Achen MG, Stacker SA (2018). The evolving role of lymphatics in cancer metastasis. *Current Opinion in Immunology*, 53:64–73.
- Gien LT, Covens A (2009). Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and

- therapeutic implications. *Journal of Surgical Oncology*, 99(4):242–247.
- Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE (1999). Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 74(3):436–442.
- Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R (2008). Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 112(9):1954–1963.
- 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. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(24):3026–3033.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M (2005). Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3):CD002225.
- Grigsby PW, Heydon K, Mutch DG, Kim RY, Eifel P (2001a). Long-term follow-up of RTOG 92-10: cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 51(4):982–987.
- Grigsby PW, Perez CA, Chao KS, Herzog T, Mutch DG, Rader J (2001b). Radiation therapy for carcinoma of the cervix with biopsy-proven positive para-aortic lymph nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 49(3):733–738.
- Grigsby PW, Singh AK, Siegel BA, Dehdashti F, Rader J, Zoberi I (2004). Lymph node control in cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 59(3):706–712.
- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL (1995). Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 5(4):250–256.
- Han X, Wen H, Ju X, Chen X, Ke G, Zhou Y, Li J, Xia L, Tang J, Liang S, Wu X (2017). Predictive factors of para-aortic lymph nodes metastasis in cervical cancer

- patients: a retrospective analysis based on 723 para-aortic lymphadenectomy cases. *Oncotarget*, 8(31):51840–51847.
- Hata M, Koike I, Miyagi E, Numazaki R, Asai-Sato M, Kasuya T, Kaizu H, Matsui T, Hirahara F, Inoue T (2013). Radiation therapy for pelvic lymph node metastasis from uterine cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 131(1):99–102.
- Hertel H, Köhler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A (2002). Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 87(1):46–51.
- Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A (2003). Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 90(3):505–511.
- Höckel M, Horn L-C, Fritsch H (2005). Association between the mesenchymal compartment of uterovaginal organogenesis and local tumour spread in stage IB–IIB cervical carcinoma: a prospective study. *The Lancet. Oncology*, 6(10):751–756.
- Höckel M (2006). Totale mesometriale Resektion. *Der Onkologe*, 12(9):901–907.
- Höckel M, Horn L-C, Manthey N, Braumann U-D, Wolf U, Teichmann G, Frauenschläger K, Dornhöfer N, Einkenkel J (2009). Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis. *The Lancet. Oncology*, 10(7):683–692.
- Höckel M, Horn L-C, Tetsch E, Einkenkel J (2012). Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecologic Oncology*, 125(1):168–174.
- Höckel M, Wolf B, Schmidt K, Mende M, Aktas B, Kimmig R, Dornhöfer N, Horn L-C (2019). Surgical resection based on ontogenetic cancer field theory for cervical cancer: mature results from a single-centre, prospective, observational, cohort study. *The Lancet Oncology*, 20(9):1316–1326.
- Hong DG, Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS (2010). Survival benefit of laparoscopic surgical staging-guided radiation therapy in locally advanced cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(3):163–168.
- Hong DG, Park NY, Chong GO, Cho YL, Park IS, Lee YS, Lee DH (2012). Laparoscopic Transperitoneal Infrarenal Para-Aortic Lymphadenectomy in Patients with FIGO Stage IB1-II B Cervical Carcinoma. *JSLs: Journal of the Society of*

- Laparoendoscopic Surgeons, 16(2):229–235.
- Horn L-C, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K (2008). Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecologic Oncology*, 111(2):276–281.
- Horn L-C, Beckmann MW, Beller A, Schmidt D, Ulrich U, Hantschmann P, Wittekind C (2010). Änderungen der TNM-Klassifikation gynäkologischer Tumoren. *Der Pathologe*, 31(5):367–373.
- Horn L-C, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C (2011). Current TNM/FIGO classification for cervical and endometrial cancer as well as malignant mixed müllerian tumors. Facts and background. *Der Pathologe*, 32(3):239–243.
- Horn LC, Brambs CE, Opitz S, Höhn AK (2019). FIGO-Klassifikation für das Zervixkarzinom 2019 – was ist neu? *Der Pathologe*, 40(6):629–635.
- Houvenaeghel G, Lelievre L, Gonzague-Casabianca L, Buttarelli M, Moutardier V, Goncalves A, Resbeut M (2006). Long-term survival after concomitant chemoradiotherapy prior to surgery in advanced cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 100(2):338–343.
- Hwang JH, Lim MC, Seo S-S, Kang S, Park S-Y, Kim J-Y (2012). Outcomes and toxicities for the treatment of stage IVB cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(6):1685–1693.
- Im JH, Yoon HI, Kim S, Nam EJ, Kim SW, Yim GW, Keum KC, Kim YT, Kim GE, Kim YB (2015). Tailored radiotherapeutic strategies for disseminated uterine cervical cancer patients. *Radiation Oncology*, 10(1):77.
- Jain RK (2002). Intratumoral Lymphatic Vessels: A Case of Mistaken Identity or Malfunction? *CancerSpectrum Knowledge Environment*, 94(6):417–421.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2):69–90.
- Karaman S, Detmar M (2014). Mechanisms of lymphatic metastasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(3):922–928.
- Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N (2013). Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Journal of Gynecologic Oncology*, 24(3):222–228.

- Kazumoto T, Kato S, Yokota H, Hasumi Y, Kino N, Horie K, Yoshida D, Mizukami T, Saito Y (2011). Is a low dose of concomitant chemotherapy with extended-field radiotherapy acceptable as an efficient treatment for cervical cancer patients with metastases to the para-aortic lymph nodes? *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 21(8):1465–1471.
- Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Rader JS, Mutch DG, Powell MA, Grigsby PW (2010). Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(12):2108–2113.
- Kim HJ, Ha SW, Wu H-G (2009). Treatment outcomes and prognostic factors in uterine cervical cancer patients treated with postoperative extended field radiation therapy. *Journal of Gynecologic Oncology*, 20(4):227–231.
- Kim J-Y, Kim J-Y, Kim JH, Yoon MS, Kim J, Kim YS (2012). Curative chemoradiotherapy in patients with stage IVB cervical cancer presenting with paraortic and left supraclavicular lymph node metastases. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(3):741–747.
- Kim K, Cho SY, Kim B-J, Kim M-H, Choi S-C, Ryu S-Y (2010). The type of metastasis is a prognostic factor in disseminated cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 21(3):186–190.
- Kim PY, Monk BJ, Chabra S, Burger RA, Vasilev SA, Manetta A, DiSaia PJ, Berman ML (1998). Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecologic Oncology*, 69(3):243–247.
- Kim YS, Kim JH, Ahn SD, Lee S-W, Shin SS, Nam J-H, Kim Y-T, Kim Y-M, Kim J-H, Choi EK (2009). High-dose extended-field irradiation and high-dose-rate brachytherapy with concurrent chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic lymph nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 74(5):1522–1528.
- Kinney WK, Hodge DO, Egorshin EV, Ballard DJ, Podratz KC (1995). Surgical treatment of patients with stages IB and IIA carcinoma of the cervix and palpably positive pelvic lymph nodes. *Gynecologic Oncology*, 57(2):145–149.
- Kuji S, Hirashima Y, Komeda S, Tanaka A, Abe M, Takahashi N, Takekuma M, Asakura H, Harada H, Nishimura T (2014). Feasibility of extended-field irradiation and

- intracavitary brachytherapy combined with weekly cisplatin chemosensitization for IB2-IIIB cervical cancer with positive paraaortic or high common iliac lymph nodes: a retrospective review. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(2):341–347.
- Kwon J, Eom K-Y, Kim IA, Kim J-S, Kim Y-B, No JH, Kim K (2016). Prognostic Value of Log Odds of Positive Lymph Nodes after Radical Surgery Followed by Adjuvant Treatment in High-Risk Cervical Cancer. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 48(2):632–640.
- Lai C-H, Huang K-G, Hong J-H, Lee C-L, Chou H-H, Chang T-C, Hsueh S, Huang H-J, Ng K-K, Tsai C-S (2003). Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 89(1):160–167.
- Lange S, Bender R (2007). Median oder Mittelwert? *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1:e1–e2.
- Lax S, Horn L-C, Löning T (2016a). Kategorisierung der Tumoren der Cervix uteri: Neues in der WHO-Klassifikation 2014. *Der Pathologe*, 37(6):573–584.
- Lax SF, Tamussino KF, Lang PF (2016b). Metastasierung von Malignomen des Uterus und therapeutische Konsequenzen. *Der Pathologe*, 37(6):549–556.
- Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, Taieb S, Fournier C, Querleu D (2007). Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 105(2):304–311.
- Lee Y-Y, Park W, Huh SJ, Yoon A, Park J-Y, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, Kim B-G, Bae D-S (2013). Platinum-based combination chemotherapy vs. weekly cisplatin during adjuvant CCRT in early cervical cancer with pelvic LN metastasis. *Anticancer Research*, 33(10):4675–4681.
- Leitlinienprogramm Onkologie Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2014). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, AWMF Registernummer: 032/033OL, (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, Zugriff am 24. Januar 2015).
- Li L, Kou X, Feng X, Zhang M, Chao H, Wang L (2015). Postoperative external beam irradiation with and without brachytherapy in pelvic node-positive IB1-IIA2

- cervical cancer patients: a retrospective clinical study. *Radiation Oncology (London, England)*, 10:189.
- Liang J-A, Chen S-W, Hung Y-C, Yeh L-S, Chang W-C, Lin W-C, Chang Y-Y (2014). Low-dose, prophylactic, extended-field, intensity-modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin for patients with stage IB2-IIIB cervical cancer, positive pelvic lymph nodes, and negative para-aortic lymph nodes. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 24(5):901–907.
- Lim MC, Bae J, Park J-Y, Lim S, Kang S, Seo S-S, Kim J-Y, Rho J-W, Park S-Y (2008). Experiences of pretreatment laparoscopic surgical staging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective study. *Journal of Gynecologic Oncology*, 19(2):123–128.
- Liu Y, Zhao L-J, Li M-Z, Li M-X, Wang J-L, Wei L-H (2015). The Number of Positive Pelvic Lymph Nodes and Multiple Groups of Pelvic Lymph Node Metastasis Influence Prognosis in Stage IA-IIIB Cervical Squamous Cell Carcinoma. *Chinese Medical Journal*, 128(15):2084–2089.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, Fung MFK, Browman G (2002). Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 14(3):203–212.
- Magrina J (2001). The prognostic significance of pelvic and aortic lymph node metastases. *CME Journal of Gynecologic Oncology*, 6:302–306.
- Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A (2005). Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology*, 99(3):536–544.
- Milosevic MF, Pintilie M, Hedley DW, Bristow RG, Wouters BG, Oza AM, Laframboise S, Hill RP, Fyles AW (2014). High tumor interstitial fluid pressure identifies cervical cancer patients with improved survival from radiotherapy plus cisplatin versus radiotherapy alone. *International Journal of Cancer*, 135(7):1692–1699.
- Nathanson SD (2003). Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer*, 98(2):413–423.
- Ng BH, Rozita A, Adlinda A, Lee WC, Wan Zamaniah W (2015). Extended field radiotherapy with or without chemotherapy in patients with cervical cancer and

- positive para-aortic lymph nodes: a single institution retrospective review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 16(9):3827–3833.
- Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K, Tanabe H, Yonemori K, Kohno T, Shimizu C, Ando M, Kasamatsu T, Fujiwara Y (2008). Analysis of the clinicopathological prognosis of stage IVb cervical carcinoma. *Oncology Reports*, 19(2):497–503.
- Odunsi KO, Lele S, Ghamande S, Seago P, Driscoll DL (2001). The impact of pre-therapy extraperitoneal surgical staging on the evaluation and treatment of patients with locally advanced cervical cancer. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 22(5):325–330.
- Oishi S, Kudaka W, Toita T, Ariga T, Nakamoto T, Wakayama A, Nagai Y, Kaneshima I, Nishihira K, Aoki Y (2016). Prognostic Factors and Treatment Outcome for Patients with Stage IVB Cervical Cancer. *Anticancer Research*, 36(7):3471–3475.
- Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Ohta Y, Fujita M, Yoshino K, Enomoto T, Kamiura S, Kimura T (2012). The prognostic significance of multiple pelvic node metastases in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy plus adjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 22(3):490–497.
- Ouldamer L, Fichet-Djavadian S, Marret H, Barillot I, Body G (2012). Upper margin of para-aortic lymphadenectomy in cervical cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 91:893–900.
- Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 105(2):107–108.
- Perry LJ, Mathews C, Nugent E, Farrell R, Zorn K, Moore K (2014). Outcomes of cervical cancer and positive para-aortic lymph nodes in the modern era of chemoradiation. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 24(3):564–569.
- Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S (2006). Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 95 Suppl 1:S43-103.

- Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (2012). Krebs in Deutschland 2007/2008, 8. Ausg. Berlin.
- Roma A, Diaz De Vivar A, Park K, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis J, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers J, Barbuto D, Silva E (2015). Invasive Endocervical Adenocarcinoma: A New Pattern-based Classification System With Important Clinical Significance. *The American journal of surgical pathology*, 39(5):667-672.
- Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, Morrow CP (1998). Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecologic Oncology*, 68(3):220–225.
- Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT (2012). Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6):CD005342.
- Rudtanasudjatun K, Charoenkwan K, Khunamornpong S, Siriaunkgul S (2011). Impact of histology on prognosis of patients with early-stage cervical cancer treated with radical surgery. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 115(2):183–187.
- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, Fujimoto T, Oikawa M, Fujino T, Fujimoto S (1999). Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*, 85(7):1547–1554.
- Sakuragi N (2007). Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 12(3):165–175.
- Sankaranarayanan R (2006). Overview of cervical cancer in the developing world. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 95 Suppl 1:205-210.
- Schneider A, Hertel H (2004). Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 16(1):11–18.

- Schumacher M, Schulgen-Kristiansen G (2008). *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*. 3. Aufl. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Setoodeh R, Hakam A, Shan Y (2012). Cerebral metastasis of cervical cancer, report of two cases and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5(7):710–714.
- Sinn H-P, Helmchen B, Schott S, Löning T (2016). Zervixkarzinom und seine Vorstufen. *Der Onkologe*, 22(10):737–746.
- Sleeman JP (2015). The lymph node pre-metastatic niche. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 93(11):1173–1184.
- Small W, Winter K, Levenback C, Iyer R, Gaffney D, Asbell S, Erickson B, Jhingran A, Greven K (2007). Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(4):1081–1087.
- Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, Castelain B, Papageorgiou TH, Lambaudie E, Narducci F (2003). Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via a laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecologic Oncology*, 91(2):326–331.
- Sood BM, Gorla GR, Garg M, Anderson PS, Fields AL, Runowicz CD, Goldberg GL, Vikram B (2003). Extended-field radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy in carcinoma of the uterine cervix: clinical experience with and without concomitant chemotherapy. *Cancer*, 97(7):1781–1788.
- Stauber M, Weyerstahl T (2007). *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3., aktualisierte Aufl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Stryker JA, Mortel R (2000). Survival following extended field irradiation in carcinoma of cervix metastatic to para-aortic lymph nodes. *Gynecologic Oncology*, 79(3):399–405.
- Sundfør K, Lyng H, Rofstad EK (1998). Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *British Journal of Cancer*, 78(6):822–827.
- Suprasert P, Charoenkwan K, Khunamornpong S (2012). Pelvic node removal and disease-free survival in cervical cancer patients treated with radical hysterectomy

- and pelvic lymphadenectomy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 116(1):43–46.
- Uhl B (2006). *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 3., komplettierte, aktualisierte und erweiterte Aufl. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Vandepierre A, Van Limbergen E, Leunen K, Moerman P, Amant F, Vergote I (2015). Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: Comparison between surgical staging and imaging. *Gynecologic Oncology*, 138(2):299–303.
- Varia MA, Bundy BN, Deppe G, Mannel R, Averette HE, Rose PG, Connelly P (1998). Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 42(5):1015–1023.
- Verleye L, Vergote I, Reed N, Ottevanger PB (2009). Quality assurance for radical hysterectomy for cervical cancer: the view of the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Gynecological Cancer Group (EORTC-GCG). *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 20(10):1631–1638.
- Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, Doornbos JF, Staples JJ, Jani SK, Turner DA, Anderson B (1992). Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 23(3):501–509.
- Walker JL, Morrison A, DiSilvestro P, von Gruenigen VE, Gynecologic Oncology Group (2009). A phase I/II study of extended field radiation therapy with concomitant paclitaxel and cisplatin chemotherapy in patients with cervical carcinoma metastatic to the para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*, 112(1):78–84.
- Weiß C (2010). *Basiswissen Medizinische Statistik*. 5., überarbeitete Aufl. Heidelberg, Springer-Verlag
- Wiebe E, Denny L, Thomas G (2012). Cancer of the cervix uteri. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of*

- Gynaecology and Obstetrics, 119 Suppl 2:100-109.
- Wu S-Y, Huang E-Y, Chanchien C-C, Lin H, Wang C-J, Sun L-M, Chen H-C, Fang F-M, Hsu H-C, Huang Y-J (2014). Prognostic factors associated with radiotherapy for cervical cancer with computed tomography-detected para-aortic lymph node metastasis. *Journal of Radiation Research*, 55(1):129–138.
- Yamamoto K, Yoshikawa H, Shiromizu K, Saito T, Kuzuya K, Tsunematsu R, Kamura T (2004). Pulmonary metastasectomy for uterine cervical cancer: a multivariate analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(4):1179–1182.
- Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Shiraishi K, Nakamura N, Ohtomo K (2005). Treatment results and prognostic analysis of radical radiotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. *The British Journal of Radiology*, 78(933):821–826.
- Yan M, Zhang Y-N, He J-H, Sun J-R, Sun X-M (2010). Influence of lymph vascular space invasion on prognosis of patients with early-stage cervical squamous cell carcinoma. *Chinese Journal of Cancer*, 29(4):425–430.
- Yoon HI, Cha J, Keum KC, Lee HY, Nam EJ, Kim SW, Kim S, Kim YT, Kim GE, Kim YB (2015). Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis. *Radiation Oncology (London, England)*, 10:18.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007a). Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1:e36–e38.
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007b). Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132 Suppl 1:e39–e41.
- Zigelboim I, Taylor NP, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, Grigsby PW (2006). Outcomes in 24 selected patients with stage IVB cervical cancer and excellent performance status treated with radiotherapy and chemotherapy. *Radiation Medicine*, 24(9):625–630.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Havenstein geb. Plock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die prognostische Bedeutung von tumorbefallenen Lymphknoten im paraaortalen Bereich bei Frauen mit einem Zervixkarzinom“/„Comparative survival analysis to evaluate the prognostic significance of tumor spread to the paraaortal lymph nodes in patients with uterine cervical cancer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

10. Danksagung

Bei der Erstellung dieser Arbeit haben mich viele Menschen durch ihr Wissen und ihren Zuspruch unterstützt. Dafür möchte ich mich bei ihnen allen aufrichtig bedanken.

Zuallererst danke ich sehr Frau PD Dr. Mangler für die Durchführung der Arbeit sowie die stetige Unterstützung und den Zuspruch über die Jahre.

Gleichfalls bedanke ich mich bei Frau PD Dr. Lanowska für die langjährige Begleitung der Arbeit.

Ein Dankeschön gilt meinen Eltern und Großeltern, die in meinem Leben alles ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Allerliebsten Dank an meinen Ehemann, der mir mit Geduld und Liebe beistand und Frustrationen überwinden ließ.

Ich danke auch meinen Freunden, für den kraftgebenden Austausch an Erfahrungen.

Zuletzt, ein Dankeschön an die Mitarbeiter des Archivs Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte für die immer sehr freundliche, engagierte und schnelle Hilfe bei der Aktenanforderung.