

**Aus der Frauenklinik der Charité Berlin**

## **DISSERTATION**

**Titel:**

# **Prognostische Wertigkeit des Lymphknotenstatus beim operierten Zervixkarzinom**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Humboldt Universität zu Berlin**

**von**

**Kerstin Westphalen  
aus Mönchengladbach**

**Dekan: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich**

**Gutachter:** 1. Prof. Dr. med. J. Sehouli  
2. Prof. Dr. med. J.-U. Blohmer  
3. Prof. Dr. med. W. Friedmann

**Datum der Promotion: 08.04.2011**

**Gewidmet meinem Mann Tom Radau  
und meinen Kindern  
Niklas, Paul und Emil**

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Zervixkarzinom - Epidemiologie und Ätiologie.....	8-9
1.2 Klinisches Bild.....	10
1.3 Stadieneinteilung .....	10-11
1.4 Histologische Klassifikation .....	12
1.5 Allgemeine Prognosefaktoren.....	13
1.6 Tumorausbreitungsmodus .....	13-14
1.7 Diagnosemöglichkeiten.....	14-17
1.8 Therapeutisches Management .....	17
1.8.1 Operationsmodus nach Piver .....	18-19
1.8.2 Lymphadenektomie.....	19
1.8.3 Radio - / Chemotherapie .....	19-21
1.8.4 Stadienabhängige Therapie.....	21-22
<b>2. Methode.....</b>	<b>23</b>
2.1 Design und Einschlusskriterien.....	23
2.2 Patientinnenkollektiv .....	24
2.3 Statistik .....	24-25
<b>3. Fragestellung.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
4.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektives.....	26
4.1.1 Beobachtungszeitraum und Altersverteilung.....	26-27
4.1.2 Histologische Tumorbefunde .....	27
4.1.2.1 Tumortypisierung und Grading .....	27-29
4.1.2.2 Tumorgroße .....	29-32
4.1.3 Staging .....	32-33
4.1.4 Resektion und Befall regionärer Lymphknoten.....	33-39

	<b>Seite</b>
4.1.5 Therapiemodalität .....	39
4.1.5.1 Chirurgische Therapie.....	39-41
4.1.5.2 Strahlentherapie und Chemotherapie.....	41-42
4.1.5.3 Radiatio und Chemotherapie in Bezug auf das Tumorstadium.....	42
4.1.6 Rezidive .....	43-44
4.1.7 Todesfälle .....	45
4.1.8 Verteilung der 20 Todesfälle auf die Tumortypen.....	46
<b>4.2 Analyse der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit .....</b>	<b>46-47</b>
4.2.1 Rezidivfreies Gesamtüberleben aller Patientinnen .....	47
4.2.2 Alter .....	48-49
4.2.3 Tumortyp .....	49-50
4.2.4 Grading .....	50-52
4.2.5 Tumorgröße .....	52-56
4.2.6 Tumorstadium .....	57-58
4.2.7 Lymphknotenstatus .....	58-60
<b>4.3 Analyse der allgemeinen Überlebenswahrscheinlichkeit.....</b>	<b>60</b>
4.3.1 Gesamtüberleben aller Patientinnen.....	60
4.3.2 Alter .....	61-62
4.3.3 Tumortyp .....	62-63
4.3.4 Grading .....	63-64
4.3.5 Tumorgröße .....	65-67
4.3.6 Tumorstadium .....	67-68
4.3.7 Lymphknotenstatus .....	68-69
4.3.8 Rezidiv .....	69-71
<b>4.4 Analyse des regionären Lymphknotenbefalls als Prognosefaktor.....</b>	<b>71</b>
4.4.1 Rezidivfreie Überlebenszeiten für den Lymphknotenquotienten.....	71-73
4.4.2 Allgemeine Überlebenszeiten für den Lymphknotenquotienten.....	73-74

	<b>Seite</b>
4.4.3 Rezidivfreie Überlebenszeiten für den pelvinen Lymphknotenquotienten.....	74-77
4.4.4 Allgemeine Überlebenszeiten für den pelvinen Lymphknotenquotienten.....	77-78
4.4.5 Rezidivfreie Überlebenszeiten für den paraaortalen Lymphknotenquotienten.....	78-80
4.4.6 Allgemeine Überlebenszeiten für den paraaortalen Lymphknotenquotienten.....	80-81
 <b>4.5 Korrelation zwischen regionärem Lymphknotenbefall und Alter, Tumortyp, Grading, Tumordurchmesser und Tumorstadium .....</b>	 <b>81-83</b>
 <b>4.6 Weitere Prognosefaktoranalysen.....</b>	 <b>84</b>
4.6.1 Überlebensprognose.....	84
4.6.2 Rezidivprognose .....	84-85
4.6.3 Rezidivprognosefaktoren Grading und Lymphknotenquotienten .....	85-87
 <b>5. Diskussion .....</b>	 <b>87-88</b>
5.1 Patientengut und anamnestische Daten.....	88-90
5.2 Diskussion der allgemeinen Überlebenszeit.....	90
5.3 Diskussion des Einflusses des Erkrankungsalters auf das Überleben .....	90-91
5.4 Diskussion des Einflusses des Tumolvolumens auf das Überleben .....	91
5.5 Diskussion des Einflusses der Histologie auf das Überleben .....	92
5.6 Diskussion des Einflusses des Grading auf das Überleben .....	92
5.7 Diskussion des Einflusses des Tumorstadiums auf das Überleben .....	92-93
5.8 Diskussion des Einflusses des Lymphknotenstatus auf das Überleben .....	93
5.9 Diskussion des Einflusses des Rezidivs auf das Überleben.....	93-94
5.10 Diskussion des Einflusses des Lymphknotenquotienten auf das rezidivfreie Überleben .....	94
5.11 Diskussion des Einflusses der verschiedenen Lymphknotenstationen auf das	

	<b>Seite</b>
Gesamtüberleben .....	94-96
5.12 Diskussion über die Korrelationen zwischen regionärem Lymphknotenbefall und Alter, Tumortyp, Grading, Tumordurchmesser und Tumorstadium .....	96-97
5.13 Diskussion der Überlebensprognose.....	97
5.14 Diskussion der Rezidivprognose .....	97
5.15 Diskussion des Einflusses des Gradings und des Lymphknotenquotienten auf die Rezidivprognose.....	98
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>98-100</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>101</b>
7.1 Literaturverzeichnis .....	101-110
7.2 Lebenslauf .....	111
7.3 Danksagung .....	112

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1 ZERVIXKARZINOM - EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE**

Das Zervixkarzinom ist der zweithäufigste bösartige Tumor bei der Frau weltweit, mit fast 500.000 Neuerkrankungen [ 86, 103 ] und rund 350.000 Todesfällen pro Jahr.

Es bestehen laut WHO bezüglich der Inzidenz und Mortalität ein erheblicher Unterschied zwischen den höher betroffenen „more developed countries“, also den Industriestaaten entsprechend und den Entwicklungsländern als „less developed countries“ [ 86, 103 ].

So konnte in den Industrienationen während der letzten Jahre eine Abnahme der Inzidenzraten des Zervixkarzinoms beobachtet werden. Dies wird überwiegend auf eine verbesserte Frühdiagnostik (regelmäßige Vorsorge- und Screening-Programme, die von der jüngeren Bevölkerungsschicht in erhöhtem Maße in Anspruch genommen werden) zurückgeführt. In Deutschland unterziehen sich ca. 50 % der Frauen einer zytologischen Krebsvorsorge [ 90, 87, 97 ].

Das Zervixkarzinom steht in Deutschland mittlerweile an achter Stelle in der Inzidenz der Malignome bei Frauen. Lediglich Brustkrebs, Darmkrebs, Leukämien, Tumore des Corpus uteri, Magenkrebs, Bronchialkarzinome und Ovarialkarzinome übersteigen in der Inzidenz die des Zervixkarzinoms bei Frauen [ 103, 85 ].

Die Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister und das Robert-Koch-Institut geben 6.580 jährliche Neuerkrankungsfälle für das Jahr 2000 an, das sind 3,4 % aller weiblichen Krebserkrankungen und 1,9 % aller weiblichen Krebssterbefälle.

Ausgehend von einer mittleren Inzidenz von 21,1 je 100.000 und einer Gesamtzahl von 41.674.600 Frauen in Deutschland schätzen [ 85 ] die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen auf 8.800. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt hier bei 52,2 Jahren. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr und einen weiteren Gipfel zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr [ 24 ]. Über alle Altersgruppen und Stadien betrachtet, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 55 % [ 24 ].

Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 25 Jahren um etwa 14 Jahre verringert [ 24 ]. So wird bei jeder vierten Frau, die im Alter zwischen 25 und 35 Jahren an einem malignen Tumor erkrankt, ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Damit liegt Deutschland im Vergleich zu den Ländern der Europäischen Union im oberen Drittel.



In den jüngeren Altersklassen dominieren hinsichtlich der Stadienverteilung die Vor- und Frühstadien, während in den älteren Jahrgängen mehr Spätstadien zu finden sind [ 4 ]. Der Erniedrigung der Lebenserwartung für eine an einem Zervixkarzinom erkrankte Frau, bezogen auf alle Stadien, wird durchschnittlich mit 9 Jahren angegeben [ 24 ]. Die Mortalität des Zervixkarzinoms liegt bei 6,1 Frauen je 100.000 [ 96 ].

Das verhornende (squamöse) oder nicht verhornende Plattenepithelkarzinom sowie das adeno- oder adenosquamöse Karzinom sind die häufigsten histologischen Typen. Bei ca. 80 % der Fälle liegt ein Plattenepithelkarzinom vor, wobei sich allerdings der Anteil der Adenokarzinome in den letzten 25 Jahren erhöht hat. Das DRG geht von einem Anstieg von 10 % auf 20 % aus; andere Autoren von 15 % auf 19 % [ 8, 24, 57, 100 ].

Als Risikofaktoren für das frühe bzw. vermehrte Auftreten eines Zervixkarzinoms gelten eine frühe Kohabitarche, hohe Promiskuität bzw. ein Partner mit vielen Sexualpartnerinnen, schlechte Genitalhygiene, niedriger sozioökonomischer Status, Immunsuppression, HIV-Infektion, Gonorrhö, Nikotinabusus und die Einnahme oraler Kontrazeptiva [ 11, 12, 78, 86 ]. Die virale Genese spielt neben diesen exogenen Faktoren eine entscheidende Rolle. Vor allem der Infektion durch Humane Papillomaviren (HPV) kommt neben der Herpes-Simplex-Infektion (HSV 2) eine besondere Bedeutung zu [ 3 ].

In ca. 100 Fallkontrollstudien konnte eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV-16-DNA und dem Vorkommen von invasiven Zervixkarzinomen und deren Vorstufen gezeigt werden [ 44 ]. Darüber hinaus wurden die HPV-Typen 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, und 56 als High-Risk-Typen bezeichnet und als Karzinogene beschrieben [ 23 ].

Resultierend hieraus muß eine HPV-Infektion als notwendige Ursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms angesehen werden, da in bis zu 99,7 % der Zervixkarzinomgewebe, die mittels sensitiven PCR-Methode untersucht wurden, HPV-DNA nachgewiesen werden konnte [ 86 ]. Trotz des Wissens um die virale Genese des Zervixkarzinoms wurde dieses bisher nur in dafür angelegten Studien und noch nicht für die primäre und sekundäre Prävention dieser Erkrankungen bis zum Jahre 2007 eingesetzt [ 86, 53 ].

Im Jahre 2008 wurde flächendeckend in Deutschland die prophylaktische HPV-Impfung für Frauen unter dem 30. Lebensjahr eingeführt. Schätzungsweise sollen sich im Rahmen einer multimodalen Vorsorge der Krebsfrüherkennung 70 % der Zervixkarzinome verhindern lassen [ 61 ].

## **1.2 KLINISCHES BILD**

Typischer Entstehungsort der Neoplasien der Cervix uteri ist die Transformationszone, der Bereich zwischen dem nicht verhornenden Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix. Diese Zone verschiebt sich in den verschiedenen Lebensaltern einer Frau. Bei jüngeren Frauen liegt diese Zone physiologischerweise an der Portiooberfläche. Bei älteren Frauen wandert diese Grenzzone und ist dann überwiegend endozervikal lokalisiert [ 3 ].

Symptomlos sind zumeist die Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms. Ein infiltrierend wachsendes Karzinom wird oftmals erst dann makroskopisch sichtbar, wenn es einen derben Tumor bildet und oberflächlich ulzeriert.

Die dann häufigsten Symptome stellen dabei zyklusunabhängige (Metrorrhagien) bzw. postmenopausale vaginale Blutungen, Kontaktblutungen (beim Geschlechtsverkehr, bei der vaginalen Untersuchung) und vaginaler Fluor dar. Durch das lokale Wachstum mit Infiltration der Zervixwand kann das Karzinom bimanuell tastbar werden.

Auf einen ausgeprägten Tumor der Cervix uteri weisen dann Spätsymptome hin, wie progrediente Harnstauung und Pyelonephritis bei lokaler Kompression im Ureterverlauf. Desweiteren führt eine Infiltration des Ureters mit Dys- und Hämaturie, sowie Diarrhoe und rektale Blutabgänge bei Tumoreinbruch in Harnblase und/oder Rektum. Auch treten Stauungserscheinungen in den Beinen durch Kompression der großen Beckengefäße und Schmerzen in der Becken- und Kreuzbeinregion durch Invasion des Nervenplexus auf [ 78 ].

Nach dem klinischen Bild unterscheidet man zwei Wachstumsformen:

1. exophytisch (blumenkohlartiges Wachstum)
2. endophytisch (Einwachsen in Zervixwand und Auftreibung des Gebärmutterhalses)

## **1.3 STADIENEINTEILUNG**

Die Stadieneinteilung der Zervixkarzinome erfolgt nach der 2. Revision der 4. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC von 1992 oder der FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) von 1995, welche das Zervixkarzinom in vier Stadien mit verschiedenen Unterstadien unterteilt.

Beide Systeme sind nahezu kongruent, wie die nachfolgende Tabelle erläutert:

**Tabelle 1: Klinische (FIGO) und pathologische Einteilung der Zervixkarzinome mit Erläuterungen (vgl. dazu die Richtlinien der Interdisziplinären S2-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft). TNM bedeutet dabei Tumor Nodi (positive Lymphknoten) und Metastasen. Entsprechend wird in pathologischen Angaben an das T Stadium noch ein N0 oder N1 für fehlende bzw. vorhandene Lymphknotenmetastasen und ein M0 oder M1 für fehlende oder vorhandene Fernmetastasen hinzugefügt.**

TNM-Kategorien	FIGO	Kriterien
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	0	Karzinoma in situ, CIN III
<b>T1</b>	I	Karzinom streng auf Cervix Uteri beschränkt (Ausdehnung auf Korpus bleibt unberücksichtigt) siehe Unterklassen
T1a	IA	Invasives Karzinom, das lediglich mikroskopisch zu erkennen ist (alle makroskopisch erkennbaren fallen unter Ib); Stromainvasion max. 5mm, Oberflächenausdehnung von nicht mehr als 7 mm
T1a1	IA1	Stromainvasion nicht mehr als 3 mm, Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm
T1a2	IA2	Stromainvasion 3-5 mm, Oberflächenausdehnung nicht mehr als 7 mm
T1b	IB	Makroskopisch erkennbare Läsion oder subklinische Läsion, die größer ist als IA Radikale Hysterektomie
	IB1	Kleiner als 4 cm
	IB2	größer als 4 cm
<b>T2</b>	II	Infiltration der Parametrien bis jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und dem unteren Drittel der Scheide
T2a	IIA	Ohne Infiltration der Parametrien, Infiltration der oberen 2/3 der Scheide
T2b	IIB	Infiltration der Parametrien, aber nicht bis zur Beckenwand
<b>T3</b>	III	Ausbreitung bis zur Beckenwand, Befall des unteren Scheidendrittels, Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Befall des unteren Drittels der Scheide, keine Ausbreitung bis zur Beckenwand
T3b	IIIB	Ausbreitung bis zur Beckenwand, Verursachung einer Hydronephrose oder einer stummen Niere
<b>T4</b>	IVA	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rectum und/oder überschreitet Grenzen des kleinen Beckens
	IVB	Ausbreitung auf entfernte Organe (Fernmetastasen)

## 1.4 HISTOLOGISCHE KLASSIFIKATION

Morphologisch unterscheidet man Plattenepithelkarzinome (ca. 83 % der Neudiagnosen), welche verrukös, verhornend oder nicht verhornend sein können, Adenokarzinome (ca. 9,3 %), adenosquamöse (ca. 3,2 %), klarzellige (0,3 %) und schließlich noch kleinzellige, adenoid-zystische und undifferenzierte Karzinome (zusammen ca. 2,8 %) [ 7 ].

Die häufigste Gruppe des Zervixkarzinoms stellt das Plattenepithelkarzinom dar.

Ausgangspunkt der Plattenepithelkarzinome ist das Plattenepithel von Portio, Zervix oder atypisch ausgekleideten Zervixdrüsen. Prädilektionsstelle für die maligne Entartung ist die sogenannte Transformationszone der Zervix. Dies ist die Grenze zwischen ektodermalem Plattenepithel und dem einschichtigen Zylinderepithel der Endozervix. Hier finden sich vermehrt Mitosen, Zellreifungs- und Differenzierungsprozesse. Bei jungen Frauen liegt die Transformationszone an der Portiooberfläche, mit zunehmendem Alter wandert sie dann in Richtung Zervikalkanal und liegt schließlich endozervikal [ 78 ]. Die zweithäufigste histologische Entität ist das Adenokarzinom des Gebärmutterhalses. Dieses entsteht im Zylinderepithel der Endozervix oder ihren schleimproduzierenden Drüsen [ 77 ]. Diese Transformationszone weist eine erhöhte zelluläre Aktivität mit einer erhöhten Anzahl von Mitosen, Zellreifungs- und Zelldifferenzierungsprozesse auf. Zusätzlich besteht eine hohe Sensibilität für die o. g. Humanen Papillomaviren (HPV) in diesem Bereich. Die Verteilung der unterschiedlichen histologischen Typen mit deutlichem Überwiegen der Plattenepithelkarzinome scheint sich in jüngerer Zeit zu wandeln. Dabei steigt die Inzidenz der Adenokarzinome. So beschrieb Kjørstad 1977 in seiner Untersuchungsgruppe 5 % Adenokarzinome [ 54 ]. Bereits 1985 berichtete Berek über einen Anteil von 19 % Adenokarzinome in seiner Vergleichsstudie [ 9 ]. Schwartz hingegen klassifizierte 1986 11 % Adenokarzinome, 77 % Plattenepithelkarzinome und 2,5 % adenosquamöse Karzinome bei insgesamt 8647 untersuchten Patientinnen [ 89 ]. In einer amerikanischen Studie wird vor allem in der Gruppe der jüngeren Patientinnen die Zunahme von adenokarzinomatösen Veränderungen deutlich [ 89 ]. Hingegen sehen Engel et al. [ 28 ] lediglich eine geringe Zunahme der Adenokarzinome im westlichen Europa in den letzten Jahren von ca. 15,4 % seit 1988. Ca. 2,5 % der Zervixneoplasien sind adenosquamöse Karzinome, weitere 2,5 % stellen histologische Sonderformen dar, wie z. B. Lymphome oder unspezifizierte epitheliale Tumore [ 89 ].

## **1.5 ALLGEMEINE PROGNOSEFAKTOREN**

Zervixkarzinome werden klinisch entsprechend der FIGO in vier Ausbreitungsstadien mit verschiedenen Unterklassen eingeteilt; einen Überblick darüber gibt Tabelle 1 (S.11).

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt je nach Unterstadium im FIGO-Stadium I 80 – 95 %, FIGO II Stadium 63,5 - 66,3 %, FIGO III Stadium 33,3 - 38,7 % und im FIGO IV Stadium 9,4 - 17,1 % [ 6 ]. Zum Teil werden Adenokarzinome dabei als prognostisch etwas ungünstiger angesehen [ 48, 26 ].

Grundsätzlich lassen sich 2 unterschiedliche Gruppen von Prognosefaktoren unterscheiden: die tumorbezogenen und die patientenbezogenen.

Als tumorbezogene Prognosefaktoren werden zwischen histologischem Typ, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Parametrienbefall, Tiefe der Stromainvasion und Einbruch von Tumorzellen in Gefäße und Lymphgefäße unterschieden [ 37, 94, 77 ]. Vor allem der Lymphknotenstatus scheint in Hinblick auf die Prognose eine bedeutende Rolle zu spielen, da operierte Patienten nach z. B. der Analyse von Benedet et al. mit negativen Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 88,4 % und Patientinnen mit positiven Lymphknoten eine Überlebensrate von 57,1 % aufweisen [ 7 ]. Andere Untersuchungen beschreiben 5-Jahres-Überlebensraten im Stadium Ib / IIa von 90 % bei N<sub>0</sub> und von 50 % bei N<sub>1</sub> [ 16, 22, 32, 80 ]

Desweiteren zählen Tumoren größer als 4 cm im Durchmesser, Lymphangiosis carcinomatosa und eine schlechte Differenzierung der Tumorzellen sowie der schon erwähnte histologische Typ mit schlechterem Outcome des Adenokarzinoms [27, 34, 44, 48, 94 ].

Bei den patientengebundenen Prognosefaktoren ließ sich zeigen, daß HIV-Infektion/AIDS [ 73, 62 ], erhöhte Thrombozytenwerte [ 60 ], höheres Alter [ 7 ] und das Vorliegen klinischer Symptome die Prognose verschlechtern können.

## **1.6 TUMORAUSBREITUNGSMODUS**

Die Lymphdrainage des Zervixkarzinoms erfolgt über die Lymphknoten des parametranen

Gewebes, der Fossa obturatoria, entlang der A. und V. iliaca interna, externa und communis bis in die paraaortalen und allenfalls bis in die supraclaviculären Lymphknotenstationen. In ihnen können sich sowohl primär bei Diagnosestellung als auch sekundär nach Therapie Metastasen finden. Mit zunehmendem Tumorstadium steigt die Frequenz der lymphogenen Metastasierung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten (Tab. 2) [ 13 ].

Etabliert hat sich die intraoperative Entnahme mit Durchführung eines Schnellschnittes suspekter pelviner Lymphknoten im Bereich der Art. und Vv.iliacae comm. Bei Tumorabsiedlung in diese Lymphknoten erfolgt dann eine zusätzliche Entnahme der paraaortalen Lymphknoten.

**Tabelle 2: Pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasierung modifiziert nach Burghardt et al.[ 12 ]**

FIGO-Stadium	Pelvine LK in %	Paraaortale LK in %
IB	19	5,3
IIA	28	17,4
IIB	32	
III	51	31

Sehr selten sind primäre, hämatogene Fernmetastasen und dann vor allem in Leber, Lunge, dem knöchernen Skelett und im Gehirn zu beobachten. Nach Carlson sind 36,3 % der Fernmetastasen in der Lunge lokalisiert, 16,3 % im Skelett, 7,2 % im Abdomen sowie 10 % in anderen Organen [ 14 ]. Lokale Rezidive treten mit einem höheren Prozentsatz auf. Man unterscheidet zwischen Rezidiven im kleinen Becken (zentrale Tumore) und den Beckenwandrezidiven. Bei vorliegenden Rezidiven ist wiederum auch eine Häufung vor allem der cerebralen Metastasierung zu verzeichnen.

## **1.7 DIAGNOSEMÖGLICHKEITEN**

Zur klinischen Stadieneinteilung wird die bimanuelle vaginal-rektale Untersuchung, gegebenenfalls in Narkose, insbesondere zur Beurteilung der Parametrien und der Beckenwandregion, durchgeführt. Zusätzlich erfolgt die Spiegeleinstellung mit Inspektion der Vagina und Portio sowie der transvaginale Ultraschall. Desweiteren führt man zur

Verifizierung einzelner Stadien im Einzelfall Hysteroskopie, Kolposkopie (Schiller-Jod-Probe, 3 % Essigsäuretest), Kürettage bei endocervikalen Prozeß, Zystoskopie, Rektoskopie und konventionelle Röntgenaufnahmen durch [ 7, 24, 90 ].

Die Indikation für die Zystoskopie und Rektoskopie liegen im Ausschluß eines Tumoreinbruchs in die Harnblase oder das Rektum bei fortgeschrittenen Tumorstadien. Die nahezu obligate Entstehung über gut definierte Vorstufen stellt eine Besonderheit beim Zervixkarzinom dar. Sie ermöglicht eine Differenzierung der Zellveränderungen innerhalb der nicht verhornenden Epidermis als sogenannte Cervikale Intraepitheliale Neoplasien (CIN) [ 4 ]. Bei diesen Störungen der Differenzierung des Epithels wird zwischen leichter (CIN I), mäßiger (CIN II) und schwerer Dysplasie bzw. dem Carcinoma in situ (CIN III) unterschieden.

Als direkte Vorstufen für ein Zervixkarzinom sind mäßige bis schwere Dysplasienstadien anzusehen. Eine spontane Regression tritt bei CIN I in ca. 57 % der Fälle auf, bei 30 % persistiert die leichte Atypie und 11 % entwickeln innerhalb von 10 bis 20 Jahren ein Carcinoma in situ. Schlußfolgernd reicht es aus, CIN I-Vorstufen nach 3 Monaten nach zu kontrollieren [ 66 ].

Die spontane Rückbildungsrate der CIN II liegt bei etwa 43 %, 35 % persistieren und 22 % gehen in ein Carcinoma in situ über [ 66 ].

In dem Stadium CIN III gehen jedoch etwa 12 % in ein invasives Karzinom über; 56 % dieser Veränderungen persistieren, doch selbst in diesem Stadium können sich noch 32 % zurückbilden [ 72 ].

Bei Vorliegen eines Carcinoma in situ (CiS) kann davon ausgegangen werden, daß sich in 12 bis 36 % der Fälle daraus ein invasives Karzinom entwickeln kann. Senken läßt sich diese Rate um 2 % bei einer frühzeitigen Erkennung und einer aus dem Befund resultierenden adäquaten Therapie [ 66 ].

Während das typische Manifestationsalter des invasiven Zervixkarzinoms zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr liegt, finden sich die Vorstufen des Karzinoms häufig bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr [ 19 ].

Diese als Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms angesehenen Epithelotypen an Portio und Zervix werden mittels zytologischer und kolposkopischer Untersuchung diagnostiziert [ 3 ]. Die gewonnenen Zellabstriche von der Portiooberfläche und aus dem

Zervikalkanal werden basierend auf dem Schema nach Papanicolaou (Tab. 3) klassifiziert [ 78 ].

**Tabelle 3: Zytologischer Befund, Papanicolaou (Pap) und vermuteter histologischer Befund (Pfleiderer et al.)**

Pap	Zytologischer Befund	Vermuteter histologischer Befund
I	Unauffälliges Zellbild	
II	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen. Hyper- und Parakeratosezellen	
III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, keine sichere Unterscheidung zwischen maligne und beligne	
III D	Dyskariosen in Superfizial- und Intermediärzellen deuten auf eine Dysplasie leichten bis mäßigen Grades hin	CIN I,II
IVa	Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten	CIN II,III
IVb	Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten beginnende Invasion nicht auszuschließen	CIN III (Carcinoma in situ) Invasives Karzinom nicht auszuschließen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder anderer maligner Tumoren	Invasives Karzinom

Mittels o.g. Schema werden suspekthe zytologische Befunde (Pap III nach entsprechender antientzündlicher und/oder Östrogentherapie, persistierendem Pap IIID-, Pap IVa-, Pap IVb-, Pap V-Befund) und/oder kolposkopische Befunde im Sinne einer positiven Essigsäure- oder Schiller`schen Jodprobe einer weiterführenden histologischen Abklärung zugeführt. Hierfür wählt man zwischen folgenden Gewebeentnahmetechniken: Knipsbiopsie, Probeexzision, endozervikale Abrasio sowie schließlich die diagnostische



Konisation zur endgültigen Festlegung der Art und Ausdehnung der Neoplasie. Diagnostische Schnittbildverfahren sind für die klinische Stadieneinteilung laut FIGO nicht erforderlich, ihre Anwendung erscheint jedoch sinnvoll. Sie werden in den industrialisierten Regionen der Welt mit großer Häufigkeit eingesetzt.

Zur weiteren Abklärung der Operabilität können die Computertomographie oder kernspintomographische Untersuchung (MRT) des Beckens durchgeführt werden [ 38 ]. Ist die Entscheidung zur Operabilität schwierig zu treffen, sollte in jedem Falle eine MRT eingesetzt werden. Diese ist der CT und der Sonographie des kleinen Beckens überlegen [ 50 ]. Kimming et al. weisen daraufhin, daß damit sogar eine Narkoseuntersuchung verzichtbar wird [ 51 ].

Neuere Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) werden zur Zeit nur mit besonderer Indikation durchgeführt und deswegen sehr ausgewählt eingesetzt. Zudem sind für diese Indikation derzeit keine ausreichenden Untersuchungen verfügbar.

Eine Explorativlaparotomie zur Beurteilung des parametranen Befalls ist obsolet [ 93 ] und kann maximal Auskunft über den Befall der pelvinen Lymphknoten geben.

Einige Autoren bevorzugen die laparoskopische Beurteilung der Operabilität, vor allem zur Einschätzung der lokoregionären Metastasierung [ 1, 52, 87 ].

Bei jedoch zunehmenden präoperativen Diagnosemöglichkeiten (oben aufgeführte klinische Untersuchungsverfahren; CT; MRT; PET) sollte dies bei fehlenden validen Daten derzeit nicht als Routinestaging herangezogen werden [ 90 ].

## **1.8 THERAPEUTISCHES MANAGEMENT**

Nach der Diagnose eines Zervixkarzinoms kommen abhängig vom Stadium verschiedene Therapien zur Anwendung. Die Säulen der onkologischen Therapie des Zervixkarzinoms bestehen aus der Operation sowie der Radio- und Chemotherapie. Prätherapeutisch stellt sich hier jedoch eine interdisziplinäre Herausforderung an den behandelnden Gynäkologen, Onkologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Anästhesisten anhand der o. g. Untersuchungsbefunde, einen für jede Patientin adäquaten Therapieweg entsprechend den aktuellen Leitlinien der wissenschaftlichen Fachgesellschaften festzulegen [ 102 ].

### **1.8.1 OPERATIONSMODUS NACH PIVER**

Die operative Therapie des Zervixkarzinoms ist heute weitestgehend standardisiert [ 13, 39 ] und sollte nach der S2-Leitlinie stadienadaptiert erfolgen [ 2 ].

Einschränkend muß man aber bemerken, daß es abhängig vom intraoperativen Situs viele Modifikationen dieser Standardisierung existieren.

Nach Piver werden 5 Klassen der Operationsmodalität mit zunehmender Radikalität unterteilt [ 81 ]. Klasse I besteht aus der totalen extrafaszialen abdominalen Hysterektomie mit minimaler Entfernung der Parametrien und Resektion einer sehr schmalen Scheidenmanschette. Diese bezeichnet man auch als extrafasziale Hysterektomie.

Klasse II entspricht der Resektion von etwa der Hälfte des parametranen Gewebes sowie einer Scheidenmanschette von 1 bis 2 cm. Blase und Rektum werden hierbei partiell mobilisiert und der Ureter wird im Uretertunnel belassen. Das Lig. pubovesicale bleibt erhalten. Diese Operation entspricht einer modifizierten radikalen Hysterektomie nach Piver.

Bei der Klasse III erfolgt die totale Entfernung der Parametrien mit Resektion an der Beckenwand, Entfernung von 30 bis 50 % der oberen Vagina, vollständiger Mobilisierung von Blase, Rektum und Ureteren, Entfernung des Lig. sacrouterinum und Absetzen bzw. Unterbindung der A. uterina an ihrem Ursprungsort an der A. iliaca interna. Diese Operation bezeichnet man als radikale Hysterektomie.

Zusätzlich erfolgt ab der Klasse-III-Operation obligat eine systematische bilaterale pelvine Lymphadenektomie, wie von Meigs beschrieben [ 64 ]. Sie kann aber auch prinzipiell bei allen Piver-Stadien angeschlossen werden.

Hierbei sollen alle erfaßbaren pelvinen Lymphknotenstationen komplett entfernt werden. Hierzu gehören die Lymphknoten entlang der A. iliaca communis, der A. iliaca externa, die obturatorischen und die präsakralen Lymphknoten. Von der FIGO wird eine Mindestanzahl von 20 exstirpierten Lymphknoten nach Lymphadenektomie des Beckens gefordert. Diese Art der Hysterektomie mit Entfernung der Beckenlymphknoten wird allgemein als „Wertheim-OP“ bezeichnet.

Die Klasse IV nach Piver beinhaltet zusätzlich zu der Klasse-III-Operation eine partielle

Blasen- oder Rektumresektion. Die pelvine Exenteration mit kompletter Entfernung von Blase und/oder Rektum stellt die Klasse-V-Hysterektomie dar.

### **1.8.2 LYMPHADENEKTOMIE**

Die systematische pelvine Lymphadenektomie umfaßt die Entfernung aller Lymphknoten und des Fettgewebes entlang der Beckengefäße.

Es werden die Lymphbahnen und die Lymphknoten medial und lateral der Art. iliaca comm., der Art. iliaca externa sowie entlang der Vena und Arteria obturatoria bis zum Beckenboden und lateral zur Beckenwand erfasst.

Bei makroskopisch auffälligen pelvinen Lymphknoten sollte ein Schnellschnitt durchgeführt werden, um dem positiven Befall dieser eine paraaortale Lymphadenektomie bis zur Mündungsstelle der linken V. renalis anzuschließen.

Bei makroskopisch auffälligem und mikroskopisch nachgewiesenem paraaortalen Lymphknotenbefall erfolgt der Abbruch der Operation, da ein therapeutischer Nutzen laut S2-Leitlinien der DKG und DGGG [ 23, 2 ] im Falle einer paraaortalen Metastasierung derzeit nicht bewiesen ist.

Eine weitere Option stellt die laparoskopisch gestützte Lymphadenektomie zum exakten Staging dar [ 29 ].

### **1.8.3 RADIO- / CHEMOTHERAPIE**

Ab dem FIGO-Stadium III stellt die primäre Strahlentherapie in Europa die Therapie der ersten Wahl dar, währenddessen sie in den USA schon im FIGO-Stadium IIb bevorzugt wird. Sogar im FIGO-Stadium IV, bei der Überschreitung der Grenzen des kleinen Beckens, werden mittels primärer Radiatio gute palliative, selten auch kurative Erfolge verzeichnet. Die Radiochemotherapie gehört zu den favorisierten Therapiemanagement. Die Strahlentherapie findet aber auch in einzelnen Stadien allein Anwendung. Zusätzlich besteht auch die Möglichkeit einer postoperativen Chemotherapie [ 67 ].

Man unterscheidet bei der Strahlentherapie des Zervixkarzinoms zwei verschiedene Applikationsarten: die externe, perkutane Strahlenapplikation (Teletherapie) und die intrakavitäre Strahlenapplikation (Brachy-, Afterloadingtherapie).

Bei einer perkutanen Bestrahlung befindet sich die Strahlenquelle außerhalb des Körpers

der Patientin. Sie erfolgt über individuell errechnete Strahlenfelder und verfolgt das Ziel der Beseitigung/Reduktion bzw. die Prophylaxe von parametranen und lymphogenen Absiedelungen des Tumors. Die Gesamtdosis der perkutanen Bestrahlung sollte 45 bis 50 Gy nicht überschreiten.

Bei der zweiten Applikationsart, der Brachy- oder Kontakttherapie, befindet sich die Strahlenquelle innerhalb des Körpers der Patientin. Je nach FIGO-Stadium intrazervikal und ab FIGO-Stad. II zusätzlich zur perkutanen intravaginal.

Beide Applikationsarten führen zu den gleichen Rezidiv- und Überlebensraten [ 40 ].

Insgesamt weisen Patientinnen nach Strahlentherapie in den Stadien Ib1 - IIa vergleichbare Heilungsraten wie nach Radikaloperationen auf [ 2, 95 ].

Vorwiegend im angloamerikanischen Raum wird unabhängig vom Lymphknotenstatus die neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen einer Studie von Keys et al. [ 49 ] mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie ab dem Stadium Ib2 (Tumorgröße > 4 cm) gilt diese Therapie dort als Standardtherapie. Hierbei werden wöchentlich 40 mg Cisplatin/m<sup>2</sup> über 6 Wochen bei parallel applizierter Radiatio appliziert. Andere Autoren [ 38 ] wiederum unterscheiden präoperativ in positive und negative pelvine Lymphknoten. Sie bevorzugen bei befallenen pelvinen Lymphknoten zuerst eine primäre (neoadjuvante) Radiochemotherapie und sekundär eine Operation nach Wertheim–Meigs mit anschließender Aufsättigung der Radiochemotherapie. Grundlage hierfür sind Daten zweier Studien [ 15, 56 ], die gleichwertige Ergebnisse sowohl nach Radikaloperation und Radiatio bzw. nach Radiochemotherapie bei frühen Stadien des Zervixkarzinoms zeigen. Die Chemotherapie ist sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom der Zervix wirksam.

Seit Ende der 70er Jahre ist die Therapie mit Cisplatin Standard. Effektiv sind auch das Carboplatin und Ifosfamid, ggf. auch mit Anthracyclinen, Mitomycin, Bleomycin oder Taxanen kombiniert. Es liegen interessante Studien mit Topotecan in Kombination mit Cisplatin versus Cisplatin-Monotherapie vor mit Überlebensvorteil der ersteren Gruppe vor mit höheren Ansprechraten, verlängerten progressionfreien Überlebenszeiten und signifikant längerem Gesamtüberleben. Insgesamt war die Kombination mit Topotecan zwar toxischer als die Monotherapie, aber hinsichtlich der Lebensqualität ohne Verschlechterung [ 71, 59 ].

Eine kurative Wirkung dieser Chemotherapieformen ist bisher nur in Kombination mit einer gleichzeitigen Strahlentherapie nachgewiesen [ 35, 36, 49, 76, 82 ].

#### 1.8.4 STADIENABHÄNGIGE THERAPIE

Die interdisziplinären S2-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms der deutschen Krebshilfe und Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [ 24 ] und in der letzten Überarbeitung 01/2008 [ 2 ] beinhaltet einen Algorithmus von

5 Stufen, angelehnt an die FIGO-Klassifikation:

1. **Algorithmus I** entsprechend den Vorstufen CIN I bis III:

CIN I - falls beschränkt auf Ektocervix, Kontrolle nach 3 Monaten.

CIN II - Kontrollen alle 3 Monate, bei Persistenz über ein Jahr Loop-Exzision oder Konisation

CIN III - Loop-Exzision oder Konisation

2. **Algorithmus II** entsprechend FIGO-Ia-Stadium:

- Stadium Ia1 ohne ungünstige Prognosefaktoren, wie z.B. Einbruch in

Kapillaren/Lymphbahnen - Konisation mit Zervixkürretage/abgeschlossener Familienplanung Hysterektomie

- Stadium Ia2: Stadium Ia1 mit ungünstigen Prognosekriterien –

radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien und mit systemischer Entfernung der pelvinen Lymphknoten

3. **Algorithmus III** analog FIGO-Ib-Stadium:

- Stadium Ib1: bei Kinderwunsch und Tumorgröße unter 2cm (und nicht Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors) - radikale Trachelektomie mit radikaler Lymphonodektomie . Ein Verfahren, bei dem ein Teil der Zervix mit Parametrien entfernt wird unter Erhaltung der Gebärmutter.

Überschreitet der Tumor eine Größe von 2 cm oder wird ein neuroendokriner Tumor nachgewiesen, erfolgt die radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie, Piver-II- oder Piver-III-Operation.

- Stadium Ib2: prämenopausale Frauen erhalten eine radikale Hysterektomie

mit pelviner und paraaortale Lymphonodektomie unter Erhalt der Ovarien.

Bei hochsitzenden Zervixkarzinomen bzw. Infiltration des Corpus uteri sollte aufgrund eines erhöhten Risikos der ovariellen Metastasierung auch bei prämenopausalen Frauen eine Adnektomie erfolgen.

4. **Algorithmus IV** entsprechend FIGO-II-Stadium:

- Stadium II a und negativen paraaortalem LK-Status: Radikaloperation unter Mitnahme einer Scheidenmanschette mit mind. 2 cm Sicherheitsabstand zum Tumor. Zusätzlich pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- Stadium II b und negativen paraaortalem LK-Status: Behandlung entweder durch radikale Operation bis zur Beckenwand und mit pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie

Sowohl bei Stadium II a und II b sollte bei positiven paraaortalem LK-Status eine Radiochemotherapie durchgeführt werden.

5. **Algorithmus V** entsprechend FIGO-III-Stadium:

Behandlung der Wahl ist bei fehlenden Kontraindikationen die simultane Radiochemotherapie.

6. **Algorithmus VI** analog FIGO-IV-Stadium:

Bei großen Tumoren im kleinen Becken sind durch die Strahlentherapie oft noch gute palliative, gelegentlich auch kurative Erfolge möglich. In Einzelfällen ist auch eine primäre Exenteration zu erwägen.

Bei Tumoren , die das kleine Becken überschreiten, stellt die Radiochemotherapie die Methode der Wahl dar.

## **2. METHODE**

### **2.1 DESIGN UND EINSCHLUßKRITERIEN**

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse aller Fälle mit einem Zervixkarzinom mit FIGO Stadium Ia2 bis IIb dar, die im Zeitraum vom 01.02.1989 bis 31.01.1998 an der Frauenklinik der Charité Berlin /Campus Virchow-Klinikum operiert wurden.

Die Patientinnen wurden mit Hilfe der OP-Bücher der Klinik und des seit 1998 bestehenden elektronischen Erfassungssystems (medvision-Patientendokumentations-System) der Klinik identifiziert.

Die Analyse hinsichtlich Alter, Staging, histologischer Befunde und Therapiemodalitäten erfolgte durch Auswertung ihrer Krankengeschichten im Krankenblattarchiv der Charité, Standort Wedding und Standort Mitte sowie in dem seit 1998 angelegten elektronischen Krankenblattarchiv der Frauenklinik des Virchow-Klinikums.

Die Verläufe wurden entweder aus den ambulanten Akten der Tumorsprechstunde der Frauenklinik des Virchow-Klinikums eruiert oder durch Befragung der nachbehandelnden niedergelassenen Ärzte bzw. der Patientinnen selbst ermittelt. Der Beobachtungszeitraum endete im Februar 2007 und betrug im Durchschnitt 46,18 Monate (3,85 Jahre), der kürzeste 1 Monat und der längste 216 Monate (18 Jahre).

Als rezidivfreie Überlebenszeit der Patientinnen wurde die Zeit vom Operationsmonat bis zur Diagnosestellung eines Rezidivs bzw. bis zum Monat des letzten Kontaktes definiert. Zur Errechnung des kumulativen Überlebens sowie zu dessen graphischer Darstellung wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Diese Methode errechnet die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, hier bis zum Auftreten eines Rezidivs. Sie führt zudem auch alle Fälle auf, bei denen das Ende des Beobachtungszeitraumes erreicht wurde, ohne daß das Ereignis eines Rezidivs eintrat. Da diese die Überlebensrate nicht reduzieren, gelten sie als "zensierte Fälle". Überwiegen sie, dann halten diese die Überlebensrate für einen längeren Zeitraum auf einem höheren Niveau konstant und bewirken damit eine gewisse Ungenauigkeit für die statistische Schätzung ihrer Überlebenszeit.

## 2.2 PATIENTINNENKOLLEKTIV

Tabelle 4:

Einschlußkriterien	Ausschlußkriterien
Stadium Ia2 - IIb	histologisch kein Zervixkarzinom
operiert 2/89 - 1/98	postoperativ höheres Stadium
	keine Lymphknoten entfernt

Primär wurden 200 Patientinnen identifiziert. 13 von ihnen entsprachen nach Prüfung der Krankenakten nicht den für diese Studie festgelegten Parametern. Die histologischen Untersuchungen ergaben bei ihnen entweder ein Endometriumkarzinom, das FIGO-Stadium 1a1 oder ein postoperatives höheres Staging.

Die 187 Patientinnen waren bei Diagnosestellung zwischen 26 und 81 Jahre alt.

Somit konnte anhand von 187 Patientinnen das Profil der vorliegenden Studie erstellt werden. Es wurden zwei Gruppen gebildet:

1. Patientinnen mit Lymphknotenbefall
2. Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.

## 2.3 STATISTIK

Die statistischen Berechnungen des Datenmaterials erfolgten mittels des Programms "SPSS für Windows", Version 11.5.1, Erscheinungsjahr 2002. Als Kennziffern für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Quartile, Minimum und Maximum sowie die Häufigkeitsverteilungen angegeben.

Die Unterschiede zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten in den Kategorien einer Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Einzeltest überprüft, die in den Kategorien zweier Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Bei Vorliegen einer Signifikanz wurden die dafür verantwortlichen einzelnen Kategorien mittels der standardisierten Residuen herausgefunden.

$$\text{Standardisiertes Residuum} = \frac{f_o - f_e}{\sqrt{f_e}},$$



mit  $f_o$  = beobachtete Häufigkeit und  $f_e$  = erwartete Häufigkeit.

Standardisierte Residuen  $\geq 2,0$  zeigen eine signifikante ( $p > 0,05$ ), solche  $\geq 2,6$  eine sehr signifikante ( $p < 0,01$ ) und solche  $\geq 3,3$  eine höchst signifikante ( $p < 0,001$ ) Abweichung an.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test diente zur Überprüfung auf Normalverteilung. Die Korrelationskoeffizienten wurden nach Spearman berechnet.

Für den Korrelationsquotienten  $r$  wurden die Niveaus wie folgt festgelegt:  $\leq 0,2$  sehr geringe Korrelation,  $\leq 0,5$  geringe Korrelation,  $\leq 0,7$  mittlere Korrelation,  $\leq 0,9$  hohe Korrelation,  $\leq 1$  sehr hohe Korrelation. Zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Variablenkategorien wurde der parameterfreie Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Zur Darstellung der Überlebensfunktion wurde die Kaplan-Meier-Methode gewählt. Der Log-Rank-Test und die Regressionsanalyse nach Cox ergaben den Einfluß der Variablen auf die Überlebensraten. Die Signifikanz-Prüfung erfolgte auf dem Signifikanzniveau (P-Wert)  $p < 0,05$ . Ist der P-Wert kleiner als 0,05 (der übliche P-Wert bei klinischen Studien) gilt das Studienergebnis als statistisch gesichert und kann auf andere Patienten übertragen werden. Sofern keine anderen Angaben erfolgten, wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 % ( $< 0,05$ ) als statistisch signifikant angesehen.

### **3. FRAGESTELLUNG**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung des Behandlungsergebnisses des untersuchten Patientenkollektivs, das im Zeitraum vom 01.02.1989 bis 31.01.1998 an der Frauenklinik des Virchow-Klinikums (d. h. Standort Wedding) der Charité der HU Berlin operiert wurden.

Folgende Fragen galt es zu beantworten:

1. Welche Bedeutung hat der Lymphknotenstatus bei operierten Zervixkarzinom FIGO Ia2 - II b ?
2. Welche Rolle haben andere Prognosefaktoren wie FIGO und das Grading auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen ?
3. Gibt es Unterschiede im Überleben bei Befall verschiedenen Lymphknotenstationen?

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1 CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTINNENKOLLEKTIVES

#### 4.1.1 BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND ALTERSVERTEILUNG

Der Beobachtungszeitraum endete am 31.01.2007. Er betrug im Durchschnitt 46,18 Monate (3,85 Jahre), der kürzeste 1 Monat und der längste 216 Monate.

Zum Zeitpunkt der Diagnose des Zervixkarzinoms war die jüngste Patientin 26 Jahre, die älteste 81 Jahre alt. Im Mittel betrug das Alter bei Diagnosestellung 45,73 Jahre und das mediane Durchschnittsalter 45 Jahre.

Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ergab sich mit  $p = 0,405$  ein nicht signifikanter Wert; die Altersverteilung ist also hinreichend normalverteilt (s. Tab. 4).

Zur Veranschaulichung der Altersstruktur wurde eine Aufteilung in einzelne Altersklassen vorgenommen. (s. Tab. 5 und Abb. 1).

Tabelle 5: Altersstruktur

Altersgruppen	Anzahl d. Patientinnen	Prozent	Kumulierte Prozente
25-29	12	6,4%	6,4%
30-34	16	8,6%	15,0%
35-39	29	15,5%	30,5%
40-44	34	18,2%	48,7%
45-49	30	16,0%	64,7%
50-54	35	18,7%	83,4%
55-59	11	5,9%	89,3%
60-64	4	2,1%	91,4%
65-69	10	5,3%	96,8%
70-74	5	2,7%	99,5%
75-79	0	0%	99,5%
80-84	1	0,5%	100,0%
<b>Gesamt</b>	<b>187</b>	<b>100,0%</b>	

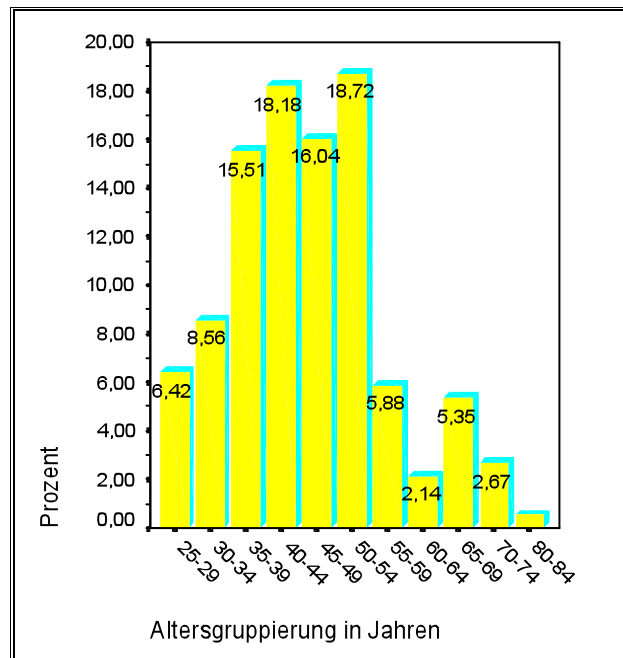


Abb. 1: Prozentuale Altersverteilung

Der Chi-Quadrat-Einzeltest weist einen signifikanten Unterschied ( $\chi^2=135,037$  und  $p = 0,001$ ) zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten der Altersstufen auf.

Über die standardisierten Residuen lassen sich die Alterskategorien erkennen, in denen eine signifikante Abweichung vorliegt.

In den Altersgruppen der 40- bis 45-Jährigen und der 50- bis 54-Jährigen ist die Anzahl der Patientinnen signifikant mit  $p < 0,01$ , bei den 35- bis 39-Jährigen sowie bei den 45- bis 49-Jährigen sogar mit  $p < 0,001$  signifikant erhöht.

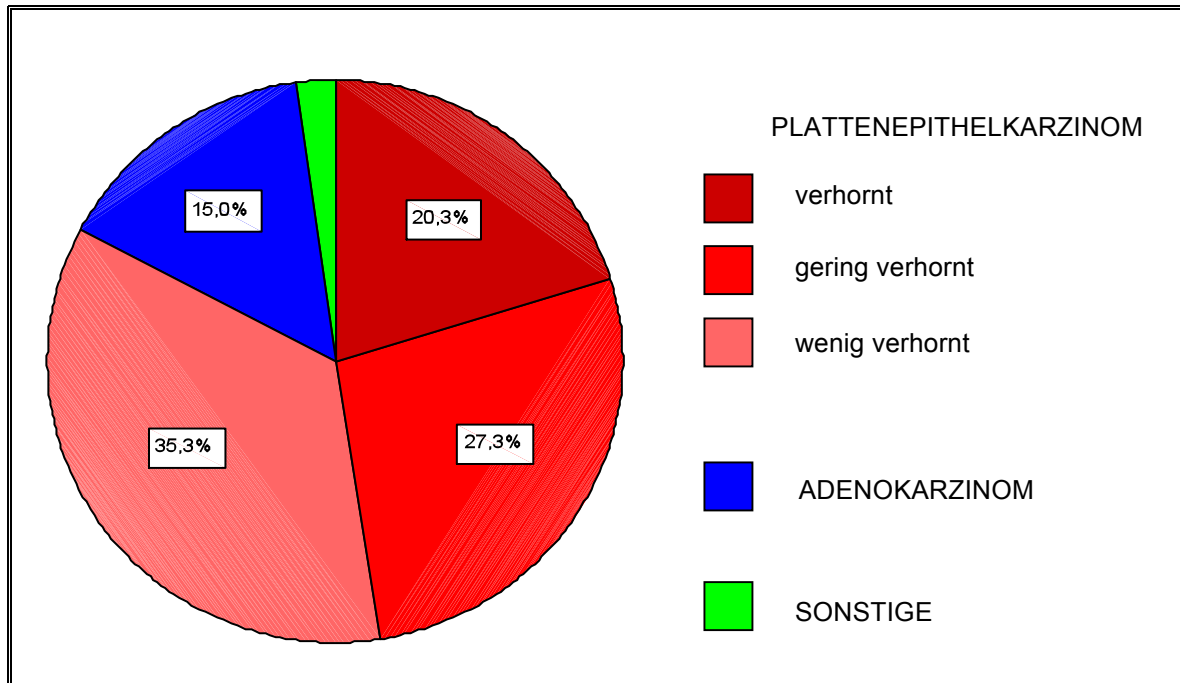
#### 4.1.2 HISTOLOGISCHE TUMORBEFUNDE

##### 4.1.2.1 TUMORTYPISIERUNG UND GRADING

Die histologischen Untersuchungen ergaben bei 155 Patientinnen (82,9 %) ein Plattenepithelkarzinom. 28 Patientinnen (15 %) wiesen ein Adenokarzinom und 4 Patientinnen (2,1 %) ein nicht näher differenziertes adenosquamöses oder unspezifisches epitheliales Karzinom auf. Diese Unterschiede sind alle statistisch signifikant ( $\chi^2=211,262$  und  $p = 0,000$ ). Tabelle 6 und Abbildung 2 geben eine differenzierte Übersicht über die Verteilung der Tumortypen.

Tab. 6: Verteilung der Tumortypen

Tumortyp		Anzahl der Fälle	Kumulierte Anzahl	Prozent	Kumulierte Prozente
Plattenepithelkarzinom	verhornt	38	38	20,3%	20,3%
	gering verhornt	51	89	27,3%	47,6%
	nicht verhornt	66	155	35,3%	82,9%
Adenokarzinom		28	183	15,0%	97,9%
Sonstige		4	187	2,1%	100,0%
Gesamt		187		100,0%	



**Abb. 2: Verteilung der Tumortypen**

Das Grading ergab eine Differenzierung in 23 G1-Tumoren (12,3 %), 90 G2-Tumoren (48,1 %) und 74 G3-Tumoren (39,6 %). Für diese Verteilung zeigt der Chi-Quadrat-Einzelttest ebenfalls einen signifikanten Unterschied ( $\chi^2=39,283$  und  $p=0,000$ ) zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten der Gradingstufen. So überwiegen die mäßig differenzierten Karzinome signifikant, wohingegen die gut differenzierten Karzinome einen signifikant niedrigen Anteil stellen (s. Tab. 7).

**Tab. 7: Tumortypen und Grading (\*\*\*)  $p<0,001$**

Histologische Tumortypen		Grading			Gesamt
		I	II	III	
Platten-epithel-karzinom	Anzahl der Fälle	19	74	62	155***
	Prozent von Tumortypen	12,3%	47,7%	40,0%	100,0%
Adeno-karzinom	Anzahl der Fälle	4	15	9	28***
	Prozent von Tumortypen	14,3%	53,6%	32,1%	100,0%
Sonstige	Anzahl der Fälle	0	1	3	4***
	Prozent von Tumortypen	0,0%	25,0%	75,0%	100,0%

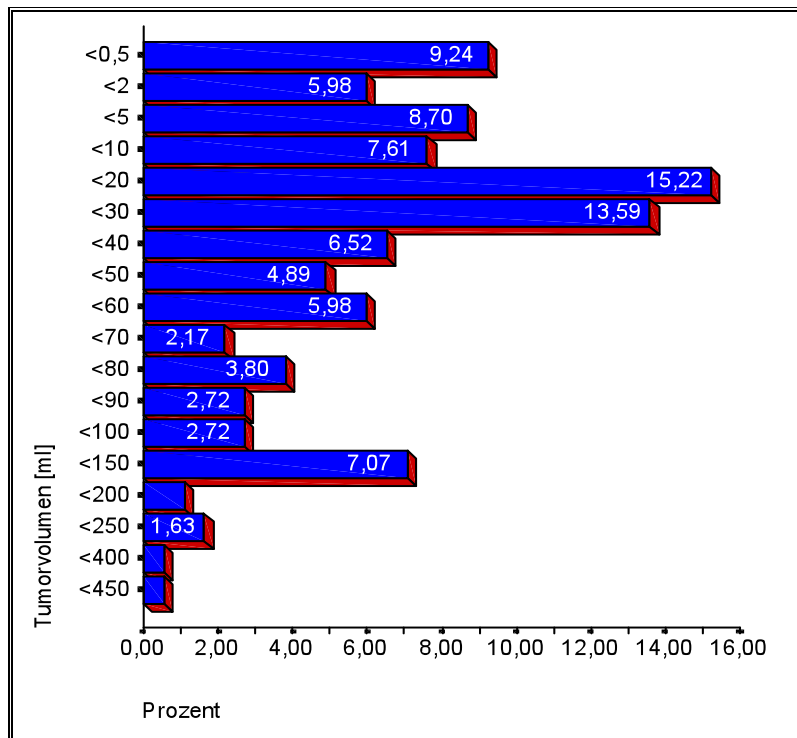
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	23***	90***	74	187
	Prozent von Tumortypen	12,3%	48,1%	39,6%	100,0%

Der Hauptanteil des Plattenepithelkarzinoms fällt mit 47,7 % in den Differenzierungsgrad G2 und mit 40,0 % in G3, während der G1-Anteil mit 12,5 % deutlich geringer ist. Beim Adenokarzinom entfällt die Mehrzahl der Fälle auf G2 (53,6 %). Auch hier haben die als G1 diagnostizierten Fälle den geringsten Anteil (14,3 %). Diese Abweichungen sind allerdings statistisch nicht signifikant.

#### 4.1.2.2 TUMORGRÖßE

Aus den jeweils drei Durchmesserangaben für die Tumore in den Pathologieberichten wurden das Tumolvolumen und der mittlere Tumordurchmesser errechnet. In drei Berichten fehlten die Angaben zur Tumorgröße (1,6 % von 100 %).

Zur Veranschaulichung wurden die Tumorumfänge in Kategorien aufgegliedert (s. Abb. 3). Die Anzahl der Fälle mit einem Tumolvolumen < 0,5 ml sind signifikant, die mit von 10 ml bis < 30 ml signifikant erhöht. Auch die größeren Tumorumfänge ab 150 ml weisen einen signifikant geringen Anteil auf.



**Abb. 3: Verteilung der Tumorumfänge**

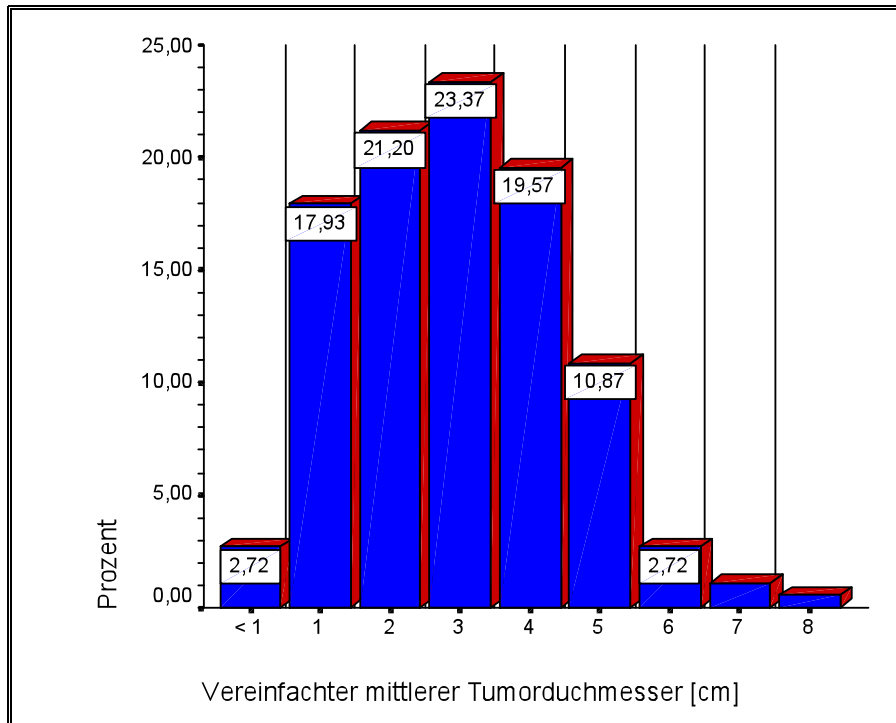
Die mittlere Tumorumfang machte 41,30 ml aus und das mediane Tumorumfang betrug 22,01 ml. Der kleinste Tumor betrug 0,01 ml und der größte 405,00 ml.

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ( $p=0,000$ ) zeigt, daß die Tumorumfänge nicht normalverteilt sind (s. Tab. 8).

**Tabelle 8: Häufigkeits- und Normalverteilung des Tumorumfanges**

Gesamtzahl der Patientinnen		184
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	41,30 ml
	Standardabweichung	56,610
Kolmogorov-Smirnov-Z		3,263
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,000
Minimum		0,01 ml
Maximum		450 ml
Perzentile	25	5,61 ml
	50	22,01 ml
	75	54,00 ml

Die errechneten mittleren Tumordurchmesser wurden für eine Übersichtsdarstellung ebenfalls kategorisiert (s. Abb. 4).



**Abb. 4: Verteilung der mittleren Tumordurchmesser**

Für diese ergibt sich mit  $\chi^2=119,750$  und  $p=0,0001$  ein signifikanter Unterschied, der aus der signifikanten Erhöhung in den Kategorien 2 cm bis 4 cm ( $p < 0,001$ ), der signifikanten Erhöhung bei 1 cm ( $p < 0,01$ ) sowie den signifikant niedrigen Werten bei  $< 1$  cm und 6 cm bis 8 cm ( $p < 0,001$ ) resultiert.

Der geringste mittlere Tumordurchmesser betrug 0,17 cm und der größte 7,50 cm, der Durchschnittswert lag bei 2,87 cm und der Median bei 2,86 cm. Die größten Häufigkeiten finden sich im Bereich von 1 cm bis 4 cm (s. Tab. 9).

**Tabelle 9: Häufigkeits- und Normalverteilung des mittleren Tumordurchmessers**

Gesamtzahl der Patientinnen		184
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	2,87 cm
	Standardabweichung	1,501
Kolmogorov-Smirnov-Z		0,577
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,893
Minimum		0,17 cm
Maximum		7,50 cm
Perzentile	25	1,86 cm
	50	2,86 cm
	75	3,87 cm

Im Unterschied zu den Tumorumfängen zeigt der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die mittleren Tumordurchmesser mit  $p = 0,893$  keine Signifikanz und damit eine hinreichende Normalverteilung.

#### **4.1.3 STAGING**

Die Einordnung der pathologischen Befunde in die TNM-Klassifikation ergab für die Tumorstadien T1a2 bis T2b und die Lymphknotenmetastasierung folgendes Ergebnis: Bei 16 (8,6 %) Patientinnen lag das Tumorstadium T1a2 vor, also eine Invasionstiefe des Stromas von mehr als 3 bis 5 mm und einer Oberflächenausbreitung bis 7 mm. Hier wurde in keinem der Fälle ein Lymphknotenbefall festgestellt.

Dem Tumorstadium T1b mit klinisch erkennbaren Läsionen, die auf den Gebärmutterhals begrenzt sind, wurden 108 Patientinnen zugeordnet, so daß diese mit 57,8 % mehr als die Hälfte aller Fälle ausmacht. Hier wiesen 22 Patientinnen einen Lymphknotenbefall auf, was 11,8 % der Gesamtzahl ausmacht, 20,4 % innerhalb des T1b-Stadiums und 38,6 % bezogen auf alle Fälle den Lymphknotenstatus N1.

Der niedrigste Anteil entfiel mit 14 Patientinnen bzw. 7,5 % auf das Stadium T2a, das gekennzeichnet ist durch einen Befall der Vagina in den oberen zwei Dritteln. Bei 5 Patientinnen dieses Stadiums wurde ein Lymphknotenbefall diagnostiziert, also in 2,7 % der Gesamtzahl bzw. 35,7 % innerhalb des Stadiums T2a und in 8,8 % innerhalb des Lymphknotenstatus N1.

Bei 49 Patientinnen bzw. in 26,2 % aller Fälle wurde das Tumorstadium T2b festgestellt, dessen Kriterium eine parametrale Infiltration ist, die jedoch nicht die Beckenwand erreicht. Dieses Stadium wies mit 30 Patientinnen eine signifikante Häufung ( $p < 0,001$ ) des positiven Lymphknotenstatus auf. Diese betrug 16,0 % der Gesamtzahl, 61,2 % innerhalb des Stadiums und 52,6 % innerhalb des N1-Status (s. Tab. 10).

#### **Tab. 10: Einordnung der histologischen Befunde in die TNM-Klassifikation**

(\* $p < 0,05$  signifikant und \*\*\*  $p < 0,001$  signifikant – in der Häufigkeit bzw. im Defizit der erwarteten Häufigkeit)



Tumorstadium			Lymphknotenstatus					
	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtanzahl	Unbekannt		N0		N1	
			Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtanzahl	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtanzahl	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtanzahl
T1a2	16***	8,6%	1	0,53%	15	8,0%	0*	0%
T1b	108***	57,8%	1	0,53%	85	45,4%	22	11,8%
T2a	14***	7,5%	1	0,53%	8	4,3%	5	2,7%
T2b	49	26,2%	0	0	19*	10,2%	30***	16,0%
Gesamt	187	100,0%	3	1,6%	127***	67,9%	57***	30,5%

Abb. 5 zeigt ergänzend die prozentuale Verteilung des Lymphknotenstatus zum Tumorstadium in Bezug auf 184 Patienten (100%).

Weder für die Tumorstadien noch für den Lymphknotenstatus weist der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest eine Normalverteilung auf (für beide Faktoren  $p < 0,001$ ).

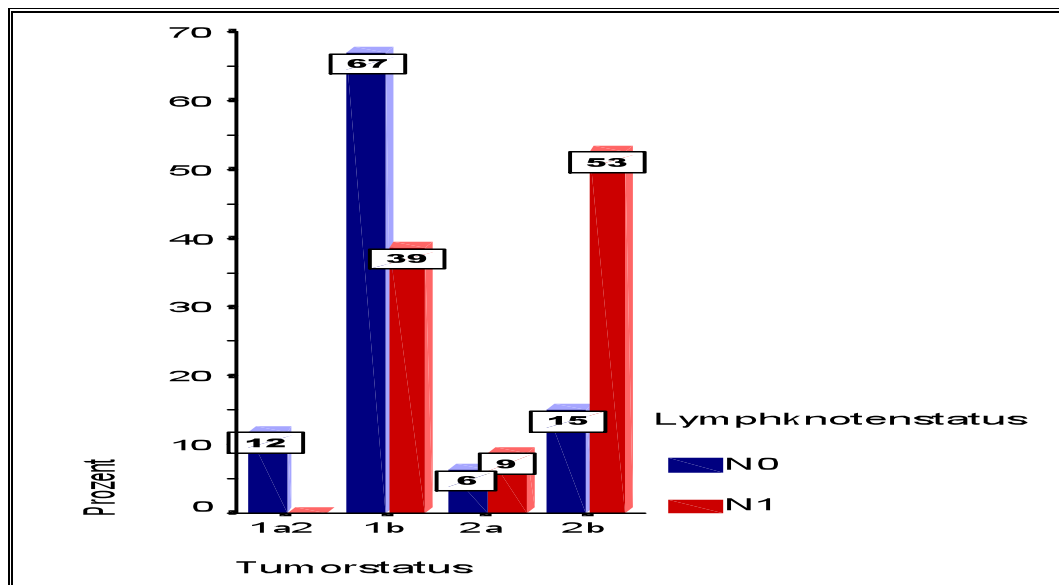


Abb. 5: Verteilung von Tumorstadien und Lymphknotenstatus (N=184)

#### 4.1.4 RESEKTION UND BEFALL REGIONÄRER LYMPHKNOTEN

In 184 Fällen (in 98,4 % der Gesamtzahl des Kollektivs) wurde eine Lymphonodektomie vorgenommen. Minimal wurden 11 Lymphknoten entnommen, maximal 128, im Durchschnitt 39,45 und im Median 35 Lymphknoten. Die Anzahl der befallenen

Lymphknoten betrug im Minimum 0, im Maximum 53 und durchschnittlich 2,07. Das Verhältnis der befallenen zu den entnommenen Lymphknoten wird mit dem Lymphknotenquotienten wiedergegeben. So wurden im Durchschnitt 4,76 % aller entnommenen Lymphknoten positiv diagnostiziert und im Maximum 98,15 % (s. Tab. 11)

**Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der entfernten und der befallenen Lymphknoten insgesamt**

Gesamtzahl der Lymphonodektomien = 184		Anzahl der entfernten Lymphknoten gesamt	Anzahl der befallenen Lymphknoten gesamt	Lymphknoten-quotient in Prozent
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	39,45	2,07	4,76%
	Standardabweichung	18,274	6,383	11,95%
Minimum		11	0	0,00%
Maximum		128	53	98,15%
Perzentile	25	27,00	0,00	0,00%
	50	35,00	0,00	0,00%
	75	48,75	1,00	4,30%

Zur Veranschaulichung der Verteilung des prozentualen Verhältnisses aller befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten auf die Tumorstadien wurde eine Kategorisierung des prozentualen Lymphknotenquotienten vorgenommen (s.Tab. 12).

**Tab. 12: Verteilung des prozentualen Verhältnisses aller befallenen zu allen entnommenen Lymphknoten gesamt und auf die Tumorstadien (\*p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit)**

Lymphknoten-quotient	Gesamtzahl d. Fälle	Prozent gesamt	Tumorstadien							
			T1a2		T1b		T2a		T2b	
			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0%	127	69,0%	15	8,2%	85	46,2%	8	4,3%	19*	10,3%
≤10%	29	15,8%	0	0,0%	15	8,2%	1	0,5%	13	7,1%
≤20%	13	7,1%	0	0,0%	4	2,2%	3*	1,6%	6	3,3%
≤30%	6	3,3%	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	5**	2,7%
≤40%	3	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3*	1,6%
≤50%	3	1,6%	0	0,0%	2	1,1%	0	0,0%	1	0,5%
≤60%	2	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2*	1,1%
100%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	1***	0,5%	0	0,0%
<b>Gesamt</b>	<b>184</b>	<b>100,0%</b>	<b>15</b>	<b>8,2%</b>	<b>107</b>	<b>58,2%</b>	<b>13</b>	<b>7,1%</b>	<b>49</b>	<b>26,6%</b>

Die Verteilung der Fälle mit dem Lymphknotenquotienten von 0 % entspricht der bereits erörterten Häufigkeiten des Lymphknotenstatus N0.

Bei einer differenzierten Betrachtung für N1 fällt auf, daß das Tumorstadium T2a mit 3 von insgesamt 13 Fällen und so mit 23 % innerhalb dieses Tumorstadiums eine signifikante Häufung für die Lymphknotenquotient-Kategorie mit  $\leq 20\%$  aufweist. Zudem liegt in T2a eine höchst signifikante Häufung (mit 7,7 % innerhalb dieses Tumorstadiums) mit dem Extremfall eines 98,15 %igen Anteils der befallenen Lymphknoten von den entfernten vor. Für das Tumorstadium 2b gibt es zwei signifikante Häufungen: Für die Lymphknotenquotient-Kategorie von  $\leq 40\%$  (6,1 % innerhalb dieses Tumorstadiums) und die Kategorie von  $\leq 60\%$  (4,1 % innerhalb dieses Tumorstadiums). Außerdem findet sich eine signifikante Häufung für die Kategorie von  $\leq 30\%$  (10,2 % innerhalb dieses Tumorstadiums) (s. Abb. 6).

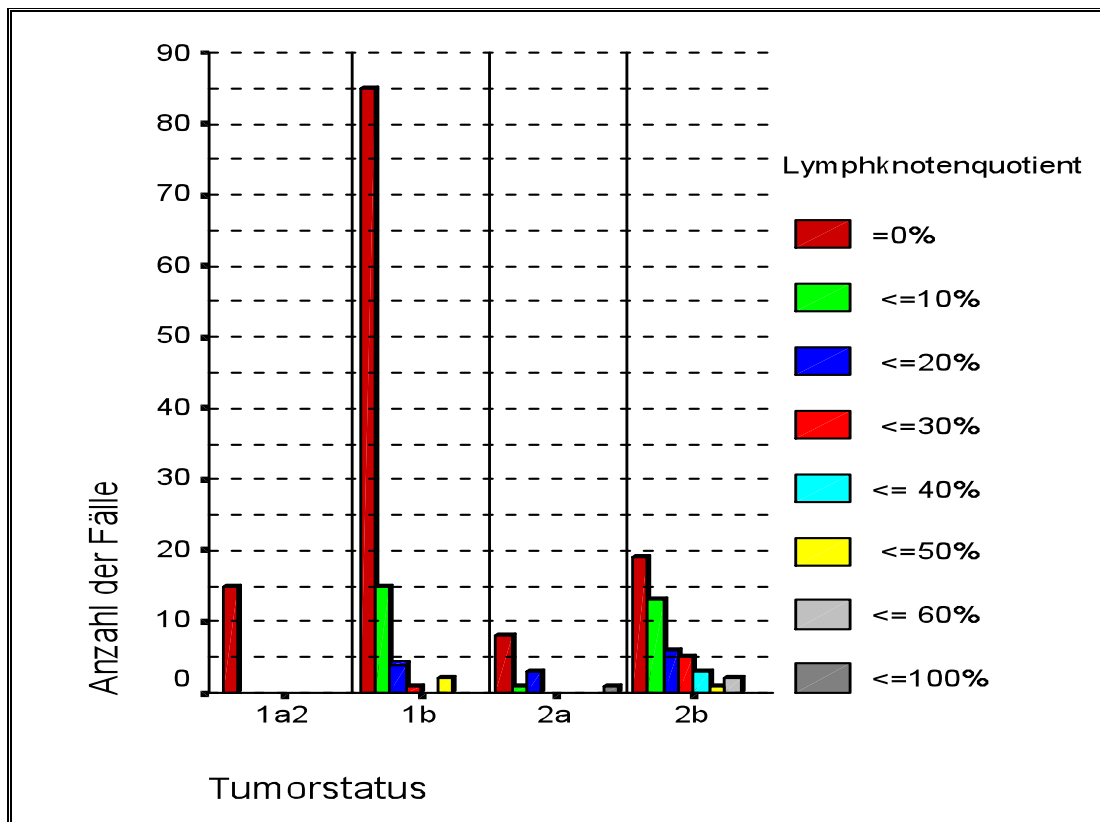


Abb. 6: Verteilung des prozentualen Lymphknotenquotienten auf die Tumorstadien

Bei den insgesamt 187 Patientinnen wurde in 184 Fällen (98,4 %) eine pelvine Lymphonodektomie vorgenommen, die die Lymphknoten im präsakralen Bereich, im Gebiet der Vasa iliaca externa und interna, der Vasa iliaca communis und der Fossa obturatoria umfaßte. Bei 57 Patientinnen (30,5 % der Gesamtanzahl) wurden positive pelvine Lymphknoten gefunden, entsprechend 31 % aller vorgenommenen pelvinen Lymphonodektomien.

Im Durchschnitt wurden 37,68 pelvine Lymphknoten entnommen, minimal 11 und maximal 109 und im Median 34. Durchschnittlich 1,77 und maximal 53 erwiesen sich als positiv. Daraus ergibt sich, daß durchschnittlich 4,74 % aller entfernten pelvinen Lymphknoten befallen waren und maximal alle (100 %) (s. Tab. 13).

**Tab.13: Häufigkeitsverteilung der entfernten und der befallenen pelvinen Lymphknoten**

Gesamtzahl der pelvine Lymphonodektomien = 184		Anzahl der entfernten pelvinen Lymphknoten	Anzahl der befallenen pelvinen Lymphknoten	pelviner Lymphknotenquotient in Prozent
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	37,68	1,77	4,74%
	Standardabweichung	15,891	5,308	11,87%
Minimum		11	0	0,00%
Maximum		109	53	100,00%
Perzentile	25	26,00	0,00	0,00%
	50	34,00	0,00	0,00%
	75	46,75	1,00	3,70%

Ein Vergleich der Verteilung des pelvinen prozentualen Lymphknotenquotienten auf die Tumorstadien (s. Tab. 14) mit der des Gesamtlymphknotenquotienten (s. Tab. 12) ergibt die gleichen Signifikanzen in den Häufigkeiten für die Kategorien  $\leq 20\%$  und  $\leq 100\%$  im Tumorstadium T2a. Ein Fallabgleich zeigt, daß diese Verteilung allein auf den pelvinen Lymphonodektomien basieren. In Tumorstadium T2b finden sich ebenfalls die gleichen Signifikanzen für die Kategorien  $\leq 30\%$  und  $\leq 60\%$ . Der Fallzahlenanstieg von 5 auf 6 in Kategorie  $\leq 30\%$  des pelvinen Lymphknotenquotienten resultiert aus einer Reduzierung des Quotienten von 31,25 % auf 27,91 %, bedingt durch eine paraaortale Lymphonodektomie und -metastasierung.

**Tab. 14: Verteilung des pelvinen prozentualen Lymphknotenquotienten auf die Tumorstadien**  
 (\*=signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*= signifikant mit  $p < 0,01$ ; \*\*\*= signifikant mit  $p < 0,001$  hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit)

Lymphknotenquotient	Gesamtzahl d. Fälle	Prozent gesamt	Tumorstadien							
			T1a2		T1b		T2a		T2b	
			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0%	127	69,0%	15	8,2%	85	46,2%	8	4,3%	19*	10,3%
≤10%	29	15,8%	0	0,0%	15	8,2%	1	0,5%	13	7,1%
≤20%	13	7,1%	0	0,0%	4	2,2%	3*	1,6%	6	3,3%
≤30%	8	4,3%	0	0,0%	2	1,1%	0	0,0%	6**	2,7%
≤40%	3	1,6%	0	0,0%	1	0,5%	0	0,0%	2	1,6%
≤50%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,5%
≤60%	2	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2*	1,1%
100%	1	0,5%	0	0,0%	0	0,0%	1***	0,5%	0	0,0%
<b>Gesamt</b>	<b>184</b>	<b>100,0%</b>	<b>15</b>	<b>8,2%</b>	<b>107</b>	<b>58,2%</b>	<b>13</b>	<b>7,1%</b>	<b>49</b>	<b>26,6%</b>

Bei 25 Patientinnen (13,4 % der Gesamtanzahl) wurde eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. 6 Fälle und damit 3,2 % der Gesamtzahl und 24 % aller vorgenommenen paraaortalen Lymphonodektomien waren nodalpositiv (s. Tab. 15).

**Tab. 15: Paraaortale Lymphonodektomie und paraaortaler Lymphknotenbefall**

	Gesamt	paraaortale Lymphonodektomie	paraaortale Lymphknotenmetastasen
Anzahl der Fälle	187	25	6
Prozent von der Gesamtzahl	100,0%	13,4%	3,2%
Prozent von der Anzahl der paraaortale Lymphonodektomien		100,0%	24,0%

Minimal wurde 1 paraaortaler Lymphknoten entnommen, maximal 49 und im Durchschnitt 13,04. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten betrug im Minimum 0, im Maximum 21 und durchschnittlich 2,20. Der Median lag bei 7 entfernten Lymphknoten. Im Durchschnitt wurden 11,92 % aller entnommenen Lymphknoten positiv diagnostiziert und im Maximum 66,67 % (s. Tab. 16).

**Tab. 16: Häufigkeitsverteilung der entfernten und der befallenen paraaortalen Lymphknoten**

Gesamtzahl der paraaortalen Lymphonodektomien = 25		Anzahl der entfernten paraaortal Lymphknoten	Anzahl der befallenen paraaortal Lymphknoten	paraaortaler Lymphknotenquotient in Prozent
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	13,04	2,20	11,92%
	Standardabweichung	13,585	5,424	22,41%
Minimum		1	0	0,00%
Maximum		49	21	66,67%
Perzentile		3,00	0,00	0,00%
		7,00	0,00	0,00%
		19,50	0,50	16,67%

Das Verhältnis der befallenen zu den entnommenen paraaortalen Lymphknoten ist detailliert in Tabelle 17 und zur Veranschaulichung in Abbildung 7 aufgeführt.

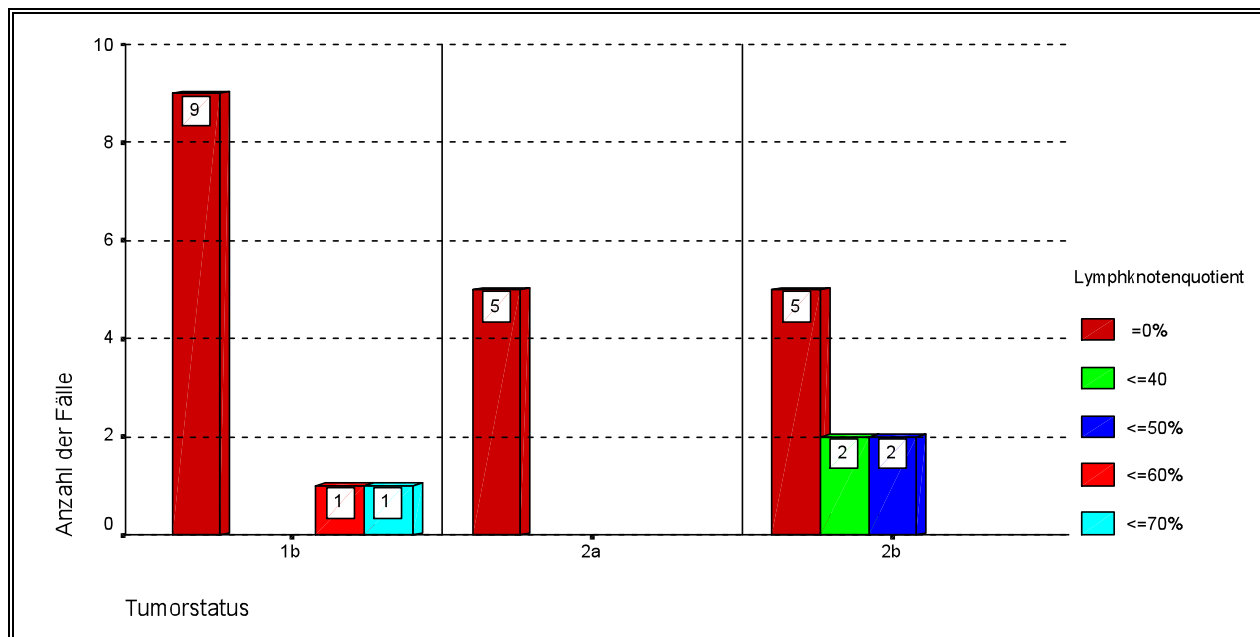
Im Tumorstadium T1a2 erfolgte keine paraaortale Lymphonodektomie. In T2a wurde in keinem Fall eine Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert.

Das Tumorstadium T1b weist in der Verteilung der pelvinen Lymphknotenquotienten (s. Tab. 14) nur die Kategorien bis  $\leq 40\%$  auf, wohingegen die 2 paraaortalen Metastasierungsfälle einen 60,0 %igen bzw. 66,67 %igen Befall der entnommenen Lymphknoten zeigen.

Auch in den 4 Fällen mit positiven paraaortalen Lymphknoten in Tumorstadium T2b findet sich mit 33,33 %, 38,10 % sowie 2 x 50,0 % ein relativ hoher Befall der entnommenen Lymphknoten.

**Tab. 17: Verteilung des paraaortalen prozentualen Lymphknotenquotienten auf die Tumorstadien (alle Werte sind hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit nicht signifikant mit  $p > 0,05$ )**

Lymphknotenquotient	Gesamtzahl d. Fälle	Prozent gesamt	Tumorstadien					
			T1b		T2a		T2b	
			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0%	19	76,0%	9	36%	5	20,0%	5	20,0%
≤10%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
≤20%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
≤30%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
≤40%	2	8,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	8,0%
≤50%	2	8,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	8,0%
≤60%	1	4,0%	1	4,0%	0	0,0%	0	0,0%
≤70%	1	4,0%	1	4,0%	0	0,0%	0	0,0%
100%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Gesamt</b>	<b>25</b>	<b>100,0%</b>	<b>11</b>	<b>44,0%</b>	<b>107</b>	<b>20,0%</b>	<b>9</b>	<b>36,0%</b>



**Abb. 7: Verteilung des prozentualen paraaortalen Lymphknotenquotienten auf die Tumorstadien**

#### 4.1.5 THERAPIEMODALITÄT

##### 4.1.5.1 CHIRURGISCHE THERAPIE

Im Kollektiv dieser Studie wurden alle Patientinnen (100 %) operativ behandelt.

(s. Tab. 18)

Bei 98 Patientinnen (52,4 %) wurde die radikale abdominale Hysterektomie mit bilateraler pelviner Lymphonodektomie nach Wertheim-Meigs (Piver Typ III) mit Adnexektomie durchgeführt. In 17 Fällen wurde zudem eine paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen. Das entspricht 9,1 % der Gesamtanzahl, 17,3 % der nach dieser Modalität operierten Patientinnen und 68 % aller paraaortalen Lymphonodektomien.

80 Patientinnen (42,8 %) wurden durch eine Wertheim-Meigs-Operation mit Belassen der Adnexe therapiert. Hier erfolgte in 8 Fällen ebenfalls eine paraaortale Lymphonodektomie, also in 4,3 % der Gesamtanzahl, in 10 % des Operationsverfahrens und in 32 % aller paraaortalen Lymphonodektomien.

Eine Hysterektomie ohne Resektion der Parametrien wurde bei 4 Patientinnen (2,1 %) durchgeführt. In einem Fall wurden hier zusätzlich 35 pelvine Lymphknoten entfernt und als negativ befundet. Bei 5 Patientinnen (2,7 %) fand sich im Konus ein invasives Plattenepithelkarzinom, woraufhin eine Hysterektomie mit Belassen der Parametrien in Kombination mit einer pelvinen Lymphonodektomie erfolgte. In keinem dieser Fälle wurden positive Lymphknoten nachgewiesen.

**Tab. 18: Operative Therapie**

OP-Verfahren	Anzahl der Fälle	Prozent der Gesamtanzahl	pelvine Lymphonodektomie				paraaortale Lymphonodektomie			
			Anzahl	Prozent von Gesamtanzahl	Prozent von OP-Modus	Prozent von pelviner Lymphonodektomie	Anzahl	Prozent von Gesamtanzahl	Prozent von OP-Modus	Prozent von paraaortaler Lymphonodektomie
<b>Wertheim-Meigs (Typ III) cum Adnexe</b>	98	52,4%	98	52,4%	100%	53,3%	17	9,1%	17,3%	68%
<b>Wertheim-Meigs (Typ III) sine Adnexe</b>	80	42,8%	80	42,8%	100%	43,5%	8	4,3%	10,0%	32%
<b>Hysterektomie sine Parametrien</b>	4	2,1%	1	0,5%	25%	0,5%	0	0%	0%	0%
<b>Konisation cum Hysterektomie</b>	5	2,7%	5	2,7%	100%	2,7%	0	0%	0%	0%



<b>sine Parametrien</b>										
<b>Gesamt</b>	187	100,0%	184	98,4		100%	25	13,4%		100%

#### 4.1.5.2 STRAHLENTHERAPIE UND CHEMOTHERAPIE

37 (19,8 %) der 187 Patientinnen unterzogen sich postoperativ einer Radatio, 21 (11,2 %) einer alleinigen Radiotherapie und 16 (8,6 %) in Kombination mit einer Chemotherapie. In 5 Fällen (13,5 % aller RT) wurde eine lokale Kontaktbestrahlung und in 6 Fällen (16,2 % aller RT) eine perkutane Hochvoltbestrahlung durchgeführt. 26 Patientinnen (70,3 % aller RT) erhielten eine Kombination aus perkutaner und Kontaktbestrahlung (s. Tab. 19).

Tab. 19: Adjuvante Strahlentherapie

Radiotherapie-Verfahren	Radiotherapie gesamt		alleinige Radiotherapie		Radiotherapie in Kombination mit Chemotherapie	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
<b>kombiniert</b>	26	70,3%	17	45,9%	9	24,3%
<b>perkutan</b>	6	16,2%	2	5,4%	4	10,8%
<b>Afterloading</b>	5	13,5%	2	5,4%	3	8,1%
<b>Gesamt zu Radiotherapie</b>	37	100%	21	56,8%	16	43,2%
<b>Gesamt zu Pat.-Kollektiv</b>	37	19,8%	21	11,2%	16	8,6%

Bei 52 Patientinnen (27,8 %) wurde eine Chemotherapie durchgeführt, in 36 Fällen (19,2 %) eine alleinige und in 16 Fällen (8,6 %) in Kombination mit einer Radiotherapie (s. Tab. 20)

Tab. 20: Adjuvante Chemotherapie

Chemotherapie-Verfahren	Chemotherapie		alleinige Chemotherapie		Chemotherapie in Kombination mit Radiotherapie	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
<b>Gesamt zu Chemotherapie</b>	52	100%	36	69,2%	16	30,8%
<b>Gesamt zu Pat.-Kollektiv</b>	52	27,8%	36	19,2%	16	8,6%

#### 4.1.5.3 RADIATIO UND CHEMOTHERAPIE IN BEZUG AUF DAS TUMORSTADIUM

Tab. 21: Verteilung deStrahlen- und Chemotherapie auf die Tumorstadien (\*= signifikant mit  $p < 0,05$ , \*\*= sehr signifikant mit  $p < 0,01$ ; \*\*\*= höchst signifikant mit  $p < 0,001$ )

	TUMORSTADIUM								GESAMT	
	T1a2		T1b		T2a		T2b			
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<b>keine Strahlen- u. Chemotherapie</b>	16*	8,6	81	43,3	6	3,2	11***	5,9	114	61,0
<b>nur Strahlentherapie</b>	0	0,0	8	4,3	3	1,6	10	5,3	21	11,2
<b>nur Chemotherapie</b>	0	0,0	15	8,0	3	1,6	18**	9,6	36	19,3
<b>Strahlen- u. Chemotherapie</b>	0	0,0	4	2,1	2	1,1	10**	5,3	16	8,6
<b>GESAMT</b>	16	8,6	108	57,8	14	7,5	49	26,2	187	100

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson weist mit  $\chi^2=53,771$  und  $p = 0,0001$  auf signifikante Unterschiede hin. Über die standardisierten Residuen wurden die signifikanten Abweichungen ermittelt (vgl. Tab. 21). So ist Anzahl von 11 der insgesamt 49 Patientinnen mit dem Tumorstadium T2b, die weder Chemo- noch Strahlentherapie erhielten, signifikant niedrig (standardisiertes Residuum -3,5). In der Gruppe, die sowohl Radiatio als auch Chemotherapie erhielten, ist die Zahl der Patientinnen mit dem Tumorstadium T2b (18) signifikant erhöht (standardisiertes Residuum 2,8). Ebenso ist diese Patientinnen-gruppierung auch in der Behandlungskategorie der alleinigen Chemotherapie mit einer Anzahl von 10 signifikant erhöht vertreten (standardisiertes Residuum 2,8).

#### 4.1.6 REZIDIVE

Bei 33 Patientinnen (17,6 %) traten Rezidive auf; das erste wurde bereits einen Monat nach der Operation diagnostiziert, das späteste nach 153 Monaten (12,75 Jahren); der Mittelwert beträgt 23,85 Monate (1,99 Jahre).

Nach 6,49 Monaten wies ein Viertel dieser Patientinnen ein Rezidiv auf, nach 13,01 Monaten die Hälfte von ihnen und nach 25,01 Monaten 75 % (s. Tab. 22 u. 23, Abb. 8).

Tab. 22: Rezidivhäufigkeit

	Häufigkeit	Prozent
kein Rezidiv	154	82,4%
Rezidiv	33	17,6%
Gesamt	187	100,0%

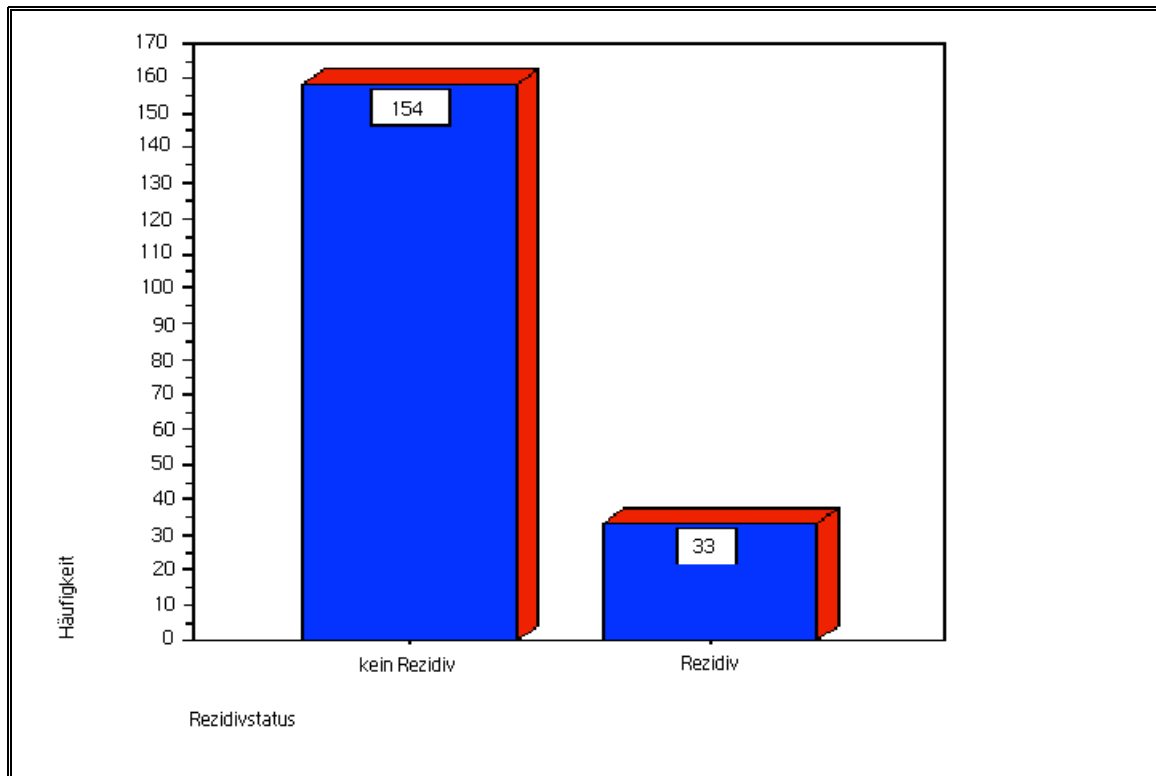


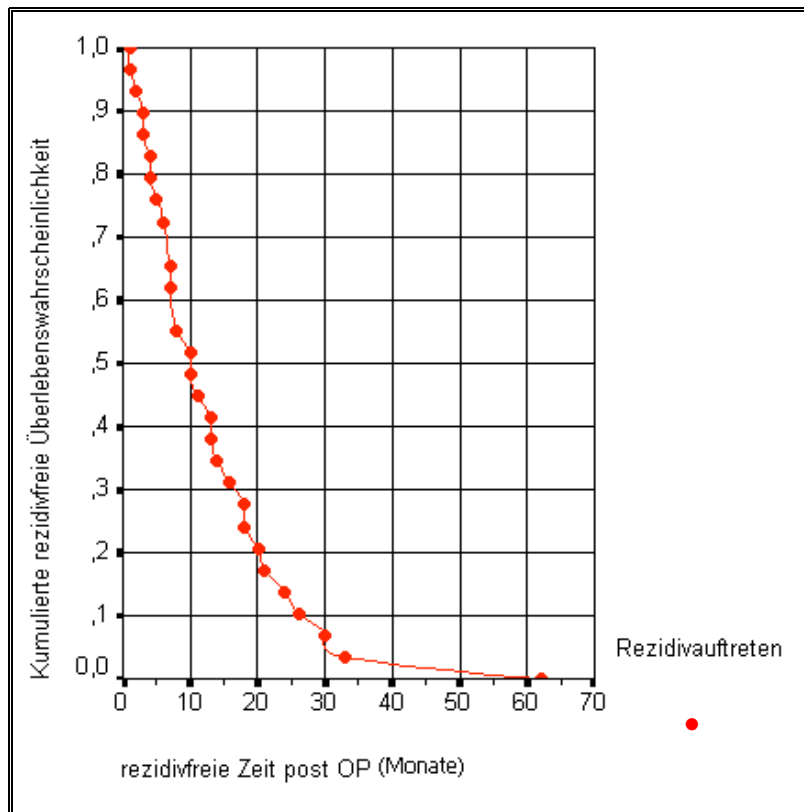
Abb. 8: Rezidivhäufigkeit

**Tab. 23: Häufigkeits- und Normalverteilung des Rezidivaufretren in Monaten**

Gesamtzahl der Patientinnen		33
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	23,85
	Standardabweichung	32,571
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,502
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,022
Minimum		1
Maximum		153
Perzentile	25	6,49
	50	13,01
	75	25,01

Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest liegt mit  $p=0,022$  ein signifikanter p-Wert vor; die Werte sind also nicht normalverteilt.

Für die 33 Patientinnen mit einem Rezidiv post OP innerhalb des Beobachtungszeitraumes zeigt die folgende graphische Darstellung (Abb. 9) das zeitliche Auftreten der Rezidive:



**Abb. 9: Kumulierte rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für die 33 Patienten mit Auftreten eines Rezidivs post OP**

#### 4.1.7 TODESFÄLLE

20 Patientinnen (10,7 %) sind verstorben, die erste bereits 7 Monate nach der Operation, die letzte 162 Monate (13,5 Jahre) post OP; der Mittelwert beträgt 41,24 Monate. Nach 12,5 Monaten waren 25 % dieses Patientinnen-Kollektives verstorben, nach 25,98 Monaten die Hälfte von ihnen und nach 61,75 Monaten 75 %. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigt mit  $p = 0,05$  eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung der Werte. (s. Tab. 24 u. 25)

Bei 18 Todesfällen war zuvor ein Rezidiv aufgetreten, welches wiederum auch die Todesursache darstellte, bei 2 verstorbenen Patientinnen lag kein Rezidiv vor. Diese verstarben an einer Lungenembolie oder an Herz-Kreislauf-Versagen.

**Tab.24: Todesfälle**

	Häufigkeit	Prozent
<b>Überlebt</b>	167	89,3,0%
<b>Verstorben</b>	20	10,7%
<b>Gesamt</b>	187	100,0%

**Tab. 25: Häufigkeits- und Normalverteilung des Todeseintritts in Monaten**

Gesamtzahl der Patientinnen		20
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	41,24
	Standardabweichung	42,775
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,359
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		0,050
Minimum		7
Maximum		162
Perzentile	25	12,50
	50	25,98
	75	61,75

#### 4.1.8 VERTEILUNG DER 20 TODESFÄLLE AUF DIE TUMORTYPEN:

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung der Tumortypen der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Todesfälle

	EPITHELPLATTENKARZINOM			ADENOKARZINOM	GESAMT
	verhornt	gering verhornt	nicht verhornt		
Häufigkeit	4	1	10	5	20
Prozent	20,0%	5,0%	50,0%	25,0%	100%

Der Chi-Quadrat-Einzeltest weist keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2=7,133$  und  $p=0,068$ ) zwischen den Häufigkeiten der Tumortypen der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen auf. In der Gruppe der 4 Patientinnen mit einem nicht näher differenzierten adenosquamösen oder unspezifischen epitheliales Karzinom gab es im Beobachtungszeitraum keinen Todesfall (s. Abb. 10).

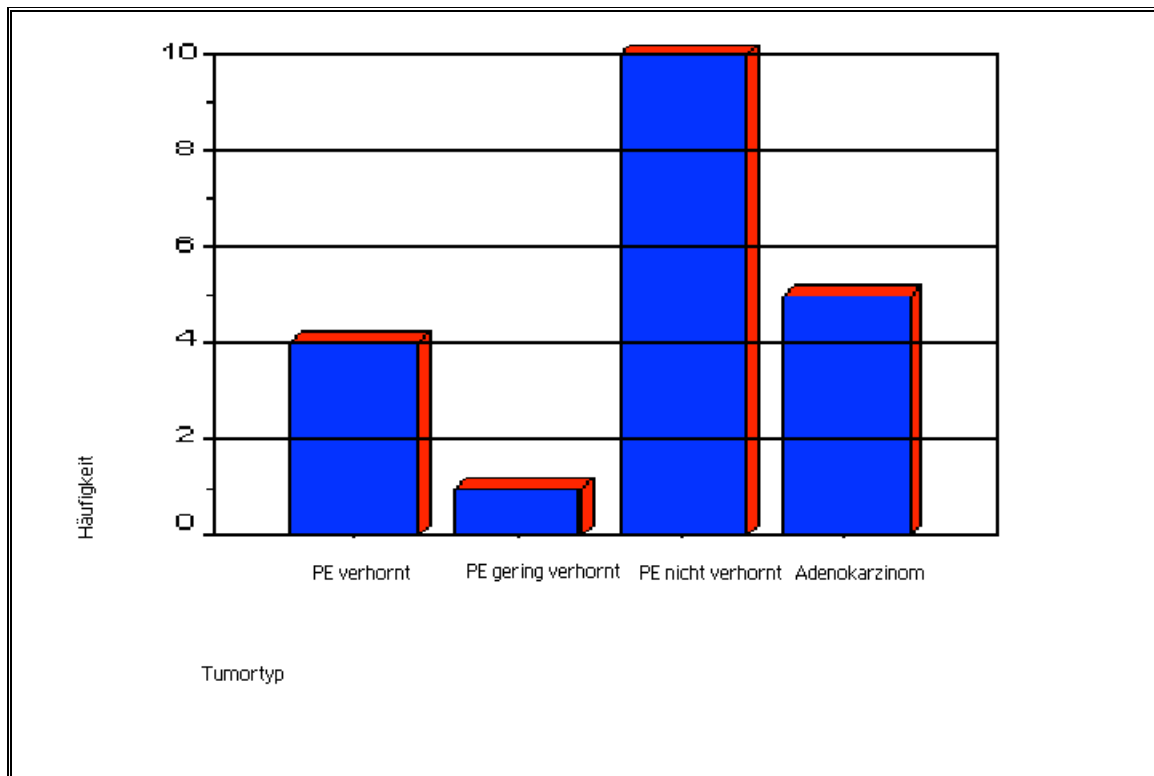


Abb 10: Verteilung der Todesfälle auf die Tumortypen

#### 4.2 ANALYSE DER REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT

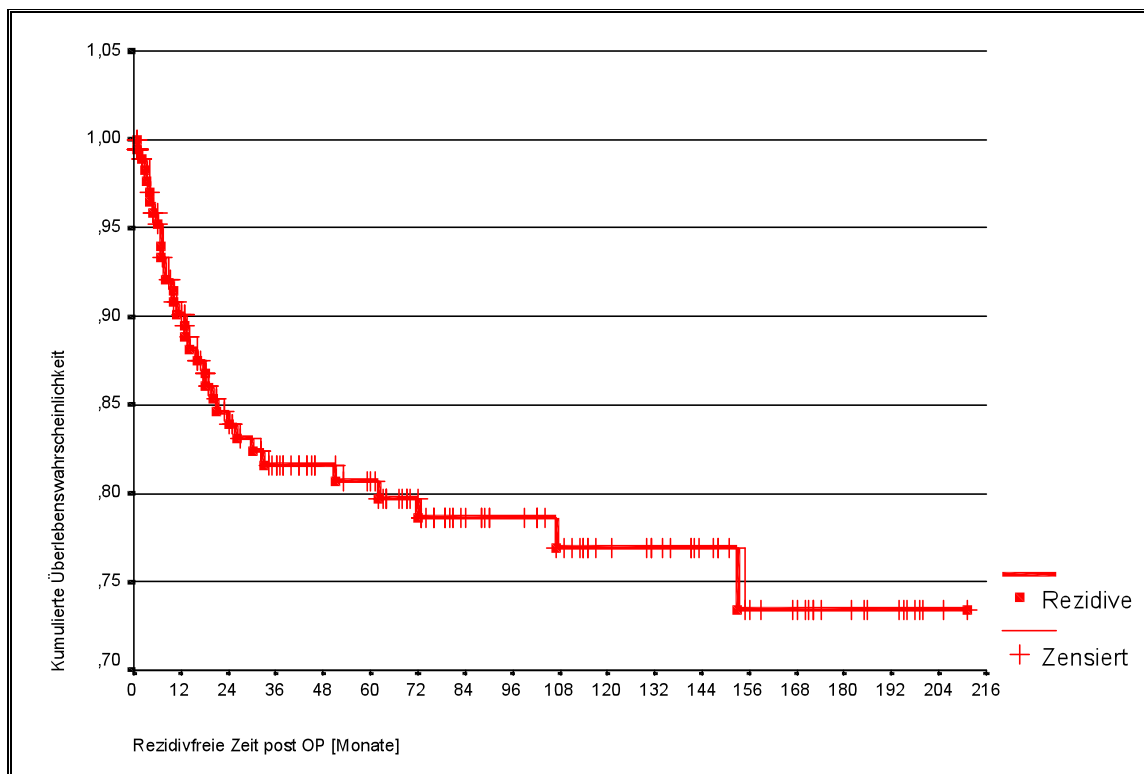
Die folgenden Darstellungen untersuchen das kumulative rezidivfreie Überleben für das

Gesamtkollektiv sowie die Abhängigkeit der Rezidivierung vom Alter, vom Tumortyp, vom Grading, von der TumorgroÙe, dem Tumorstadium und dem Lymphknotenstatus.

#### 4.2.1 REZIDIVFREIES GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN

Abbildung 11 zeigt die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der 187 Patientinnen.

In 33 Fällen wurde ein Rezidiv diagnostiziert. Bei 154 Patientinnen trat bis zum letzten Kontakt kein Rezidiv auf; diese werden als zensierte Fälle in der graphischen Darstellung mit dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes aufgeführt.

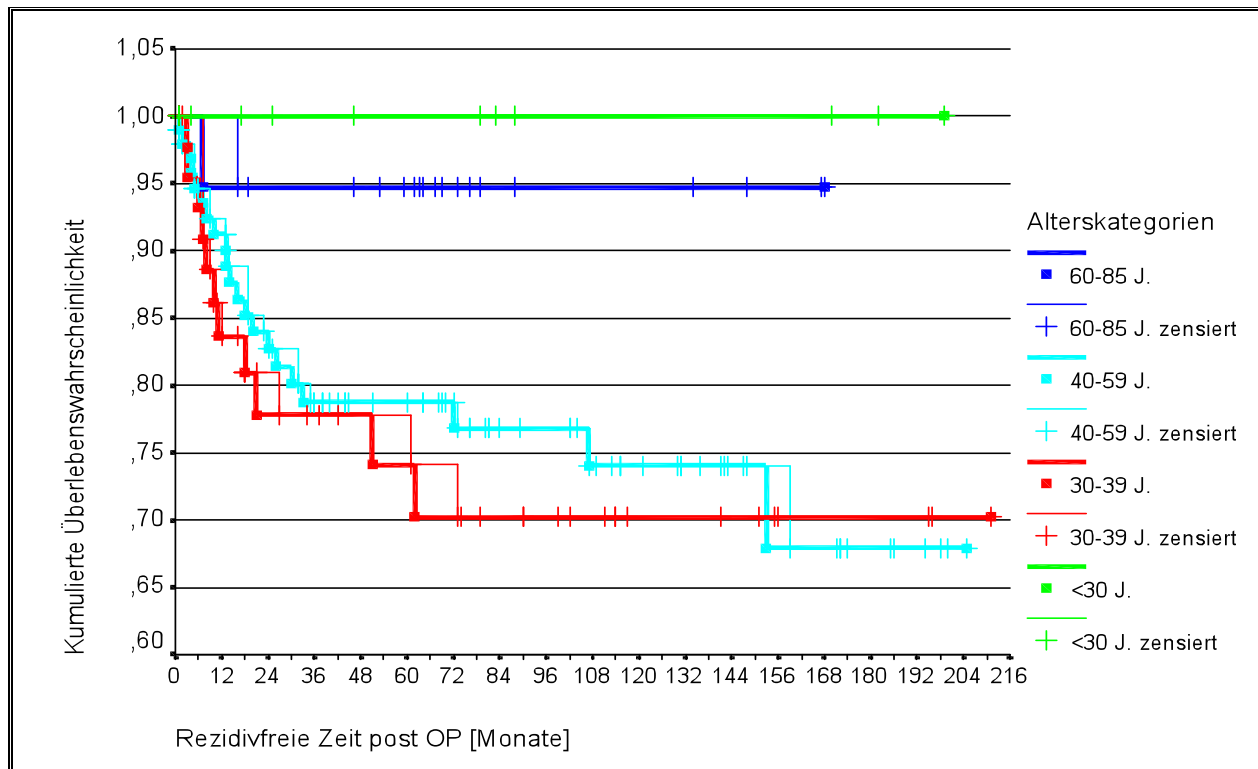


**Abb.11: Rezidivfreie Überlebensrate des Gesamtkollektives**

Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit fällt nach 6 Monaten auf 95,20 %, nach einem Jahr auf 90,13 %, nach 2 Jahren auf 83,89 %, nach 5 Jahren auf 80,70 %, nach 10 Jahren auf 76,92 % und nach 18 Jahren (216 Monaten) auf 73,42 %. Der Mittelwert beträgt 13,83 Jahre mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 12,75 - 15 Jahren.

## 4.2.2 ALTER

Für die Darstellung der rezidivfreien Überlebensmonate erfolgte zur besseren Übersichtlichkeit in der graphischen Darstellung eine Einteilung des Alters der Patientinnen bei Diagnosestellung in vier Altersklassen (s. Abb. 12).



**Abb.12: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom Alter**

In der ersten Gruppe der unter 30-Jährigen ( $n = 6$ , 6,4 %) wurde innerhalb der Kontaktzeit kein Rezidiv diagnostiziert, so daß sich innerhalb der Kontaktspanne von maximal 211 Monaten (17,58 Jahre) eine rezidivfreie Überlebenszeit von 100 % ergibt.

In der Gruppierung der 30- bis 39-Jährigen ( $n = 53$ , 28,3 %) reduziert sich die rezidivfreie Überlebensrate nach 6 Monaten auf 93,18 %, nach einem Jahr auf 83,65 %, nach 2 Jahren auf 77,74 % und nach 5,2 Jahren (62 Monaten) auf 70,23 %.

Die Alterskategorie der 40- bis 59-Jährigen ( $n = 102$ , 54,5 %) weist nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 94,69 %, nach einem Jahr von 91,25 %, nach 2 Jahren von 82,73 %, nach 5 Jahren von 78,78 %, nach 10 Jahren von 74,07 % und nach 12,75 Jahren von 67,90 % auf.



In der Altersklasse der über 60-Jährigen (n = 20, 10,7 %) wurde nur bei einer Patientin ein Rezidiv festgestellt, 7 Monate nach der Operation. Hieraus ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 100 % und nach einem Jahr bis zum Ende der maximalen Kontaktzeit in dieser Gruppierung von 14 Jahren (168 Monaten) von 94,74 %.

Die Betrachtung der rezidivfreien Überlebensrate für die vier Altersklassen in Abbildung 9 zeigt zwar für die beiden mittleren Alterskategorien (30 bis 39 Jahre alt und 40 bis 59 Jahre alt) eine deutlich geringere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit: daß die anderen Altersgruppen eine höhere rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen, kann methodische Gründe haben, da der Anteil der mittleren Alterskategorien bei 82,9 % der Gesamtanzahl der Patientinnen liegt (vgl. Tab. 5 und Abb. 1).

Im Log-Rank-Test ergaben sich keine statistischen Signifikanzen für einen Einfluß des Alters auf die rezidivfreie Überlebensrate (für die gewählten Alterskategorien  $p=0,1130$  für alle Alterseinzelangaben  $p=0,3021$ ). Die Cox-Regression erbrachte mit  $\chi^2=0,44$  und  $p=0,704$  das gleiche Resultat.

Da der Kolmogorov-Smirnov-Test für die hier gewählten Alterskategorien keine Normalverteilung ergibt ( $p < 0,001$ ) und die Variable Alter durch die Klassenzusammenfassung zudem ordinalskaliert ist, wurde eine weitere Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho vorgenommen: der Korrelationskoeffizient von  $r = 0,014$  und  $p = 0,848$  zeigen ebenfalls, daß kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten eines Rezidivs vorliegt.

#### **4.2.3 TUMORTYP**

Die rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Tumortypen zeigt Abbildung 13.

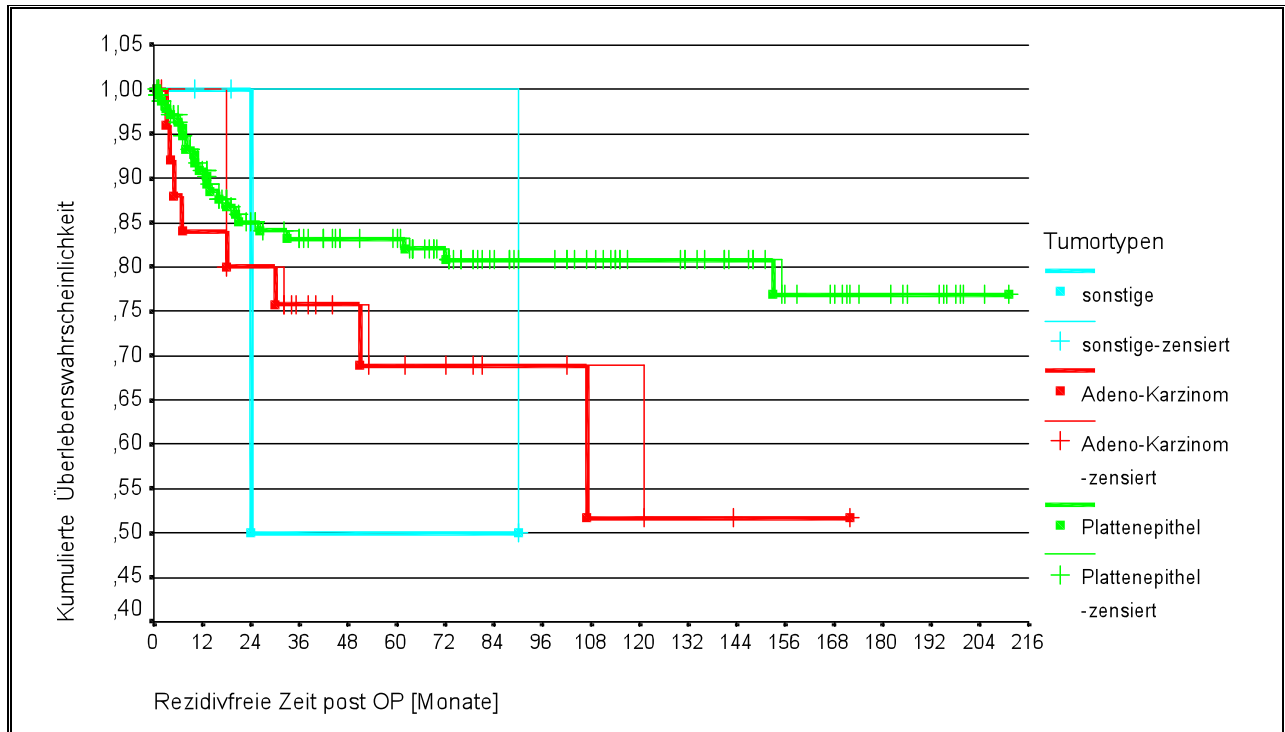
Für die Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom (155 Fälle, 82,9 %) ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 96,39 %, nach einem Jahr von 90,96 %, nach 2 Jahren von 85,04 %, nach 5 Jahren von 83,17 %, nach 10 Jahren von 80,77 % und nach 12,75 Jahren von 76,92 %.

Bei den Patientinnen mit einem Adenokarzinom (28 Fälle, 15 %) liegt die rezidivfreie Überlebensrate nach 6 Monaten bei 88,00 %, nach einem Jahr bei 84,00 %, nach 2 Jahren

bei 80,00 %, nach 5 Jahren bei 69,90 % und nach 8,92 Jahren (107 Monaten) bei 51,67 %  
 In der Gruppe der 4 Patientinnen (2,1 %) mit einem nicht näher differenzierten  
 adenosquamösen oder unspezifischen epithelialen Karzinom wurde nur in einem Fall nach  
 24 Monaten (2 Jahren) ein Rezidiv diagnostiziert.

Aufgrund der geringen Fallzahl lassen sich hier keine statistischen Aussagen ableiten.

Auch der Tumortyp hat statistisch keinen signifikanten Einfluß auf die rezidivfreie  
 Überlebensrate. So ergab der Log-Rank-Test  $p = 0,2336$  und die Cox-Regression  $\chi^2=2,801$   
 mit  $p = 0,094$  nicht sigifikante Werte. Die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho  $r =$   
 $0,124$  mit  $p = 0,091$  erbrachte ebenfalls keinen Einfluß des Tumortyps auf eine  
 Rezidivbildung.



**Abb. 13: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumortyp**

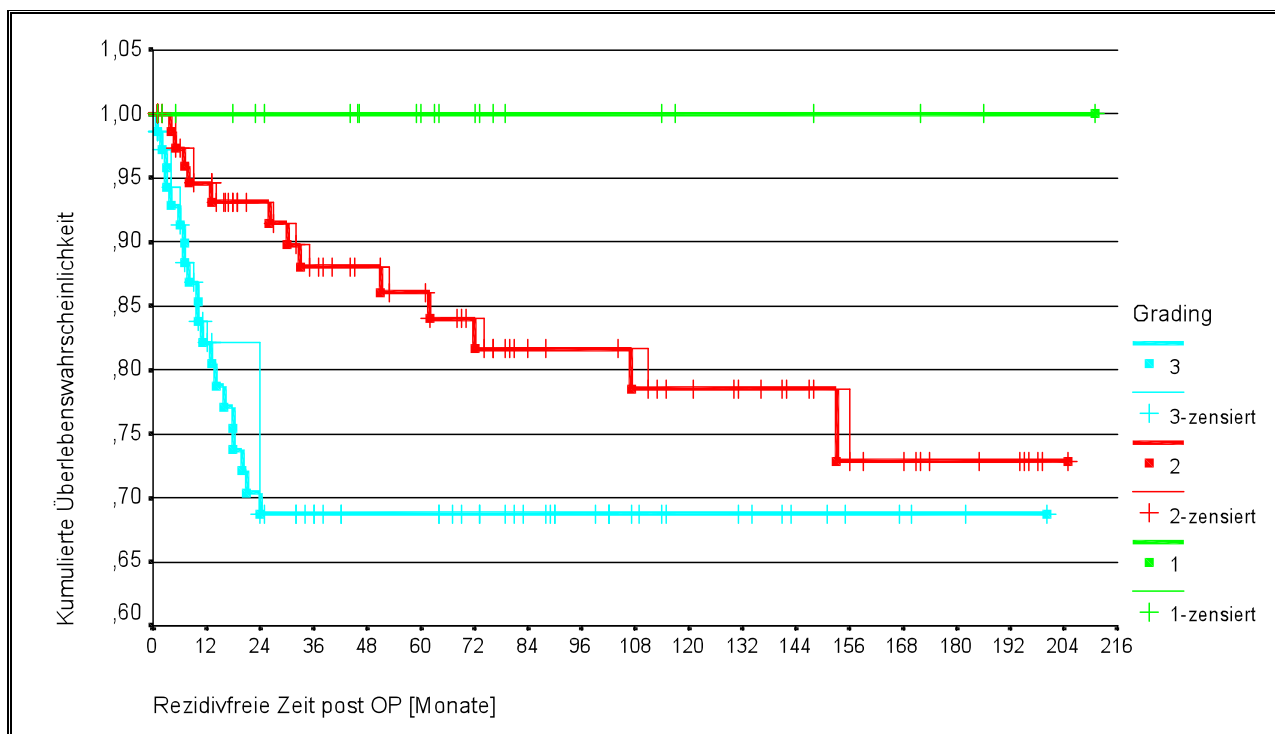
#### 4.2.4 GRADING

Innerhalb der Gruppierung der 23 Patientinnen (12,3 %) mit einem gut differenzierten  
 Karzinom trat innerhalb der Kontaktzeit kein Rezidiv auf. Somit ergibt sich für die G1-  
 Tumoren innerhalb der Kontaktspanne von maximal 211 Monaten (17,58 Jahren) eine  
 rezidivfreie Überlebenszeit von 100 %.

Für die G2-Tumoren, die im Gesamtkollektiv mit 90 Fällen (48,1 %) überwogen, zeigt sich statistisch eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 97,33 % nach 6 Monaten, von 94,59 % nach einem Jahr, von 93,16 % nach 2 Jahren, von 86,07 % nach 5 Jahren, von 78,50 % nach 10 Jahren und von 72,89 % nach 12,75 Jahren.

Die Gruppe der schlecht differenzierten Karzinome (74 Fälle, 39,6 %) weist nach 6 Monaten eine 91,37 %ige, nach einem Jahr eine 82,14 %ige und nach 2 Jahren eine 68,73% ige rezidivfreie Überlebensrate auf.

Auch der Verlauf der Kurven für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Grading in Abbildung 14 zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Differenzierungskategorien der Tumoren. Der Log-Rank-Test weist diese mit  $p = 0,0065$  als signifikant aus und wird durch die Cox-Regression  $\chi^2=10,073$  mit  $p = 0,002$  bestätigt.



**Abb. 14: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grading**

Einen geringen Einfluß des Gradings auf die Rezidivbildung mit sehr hoher Signifikanz ergibt die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho  $r = 0,228$  mit  $p = 0,002$  (zweiseitig). Eine Unterscheidung des Rezidivaufkommens zwischen den drei Gradingstufen mittels Mann-Whitney-U-Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen G1 und G2,

aber einen sehr signifikanten Unterschied mit  $p = 0,005$  zwischen G1 und G3 sowie einen signifikanten Unterschied mit  $p = 0,046$  zwischen G2 und G3. Eine Übersicht über die Verteilung des Rezidivaufkommens innerhalb der Gradingstufen zeigt, daß diese durch eine signifikante Erhöhung des Rezidivvorkommens bei den schlecht differenzierten Karzinomen sowie ein signifikant niedriges Rezidivaufkommen in der Gruppe der gut differenzierten Karzinome bedingt ist. (s. Tab. 27)

**Tab. 27: Rezidivaufkommen und Grading (\*= signifikant mit  $p < 0,05$ )**

		Grading			Gesamt
		1	2	3	
kein Rezidiv	Anzahl der Fälle	23	77	54	154
	Prozent vom Grading	100%	85,6%	73%	82,4%
Rezidiv	Anzahl der Fälle	0*	13	20*	33
	Prozent vom Grading	0%	14,4%	27%	17,6%
Gesamt	Anzahl der Fälle	23	90	74	187
	Prozent vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.2.5 TUMORGRÖÖE

Für die Patientinnen (57 Fälle von 184, 30,9 %) mit einem mittleren Tumordurchmesser von  $\leq 2$  cm ergibt sich nach 6 Monaten noch keine Reduzierung der rezidivfreien Überlebensrate. Nach einem Jahr sinkt sie auf 97,87 % ab, nach 2,75 Jahren (33 Monaten) auf 95,15 %.

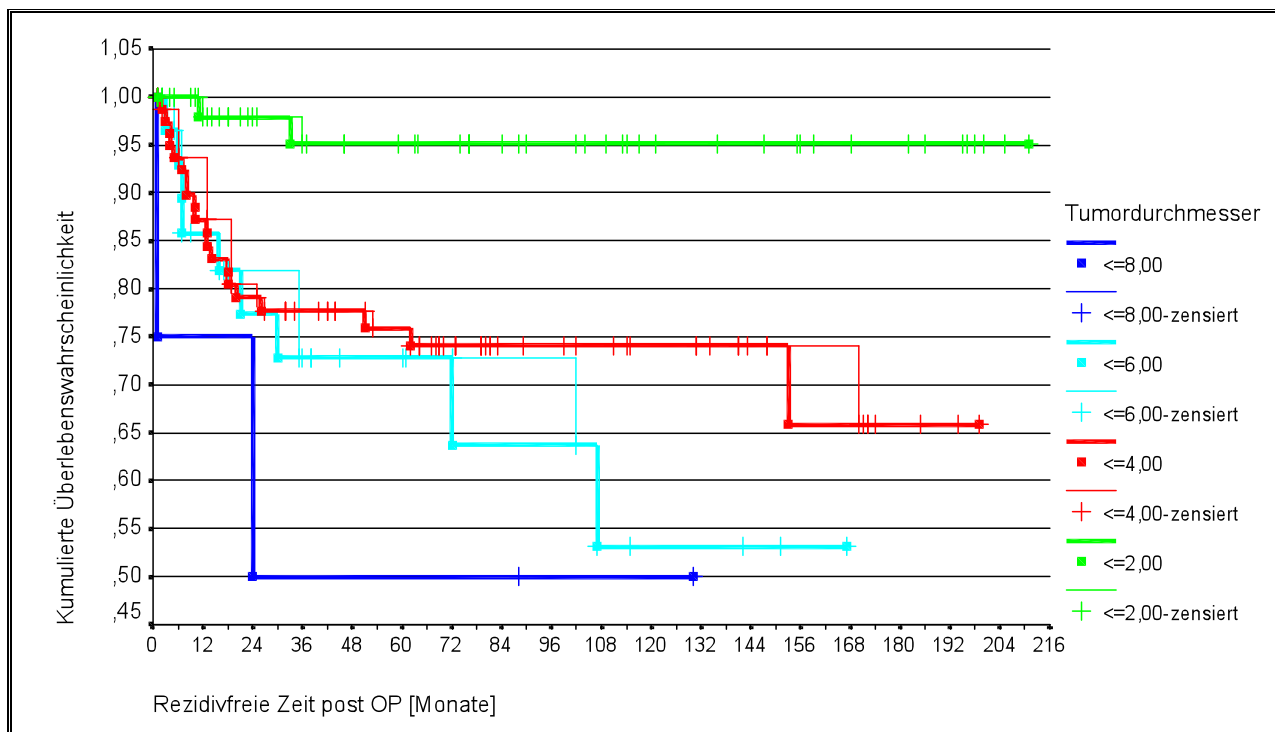
In der zweiten Gruppe der Tumoren  $\leq 4$  cm (88 Fälle, 47,8 %) zeigt sich nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 93,69 %, nach einem Jahr von 87,18 %, nach 2 Jahren von 79,09 %, nach 5 Jahren von 75,91 %, nach 10 Jahren von 74,10 % und nach 12,75 Jahren von 65,87 %.

Die Gruppierung mit einem mittleren Tumordurchmesser  $\leq 6$  cm (35 Fälle; 19,0 %) weist nach 6 Monaten eine 92,98 %ige, nach einem Jahr eine 85,82 %ige, nach 2 Jahren eine 77,37 %ige, nach 5 Jahren eine 72,82 %ige und nach 8,92 Jahren (107 Monaten) eine 53,10 %ige rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit auf.

Für die 4 Fälle (2,17 %) mit dem größten mittleren Tumordurchmesser von  $\leq 8$  cm wurde eine rezidivfreie Überlebensrate von 75 % nach 6 Monaten und von 50 % nach 2 Jahren berechnet.

In der Kurvendarstellung von Abbildung 15 wird die Abnahme der Überlebenschance mit steigender Tumorgöße deutlich. Die Unterschiede werden im Log-Rank-Test mit  $p = 0,0025$  und mit  $\chi^2=13,679$  und  $p<0,001$  der Cox-Regression als sehr bzw. höchst signifikant bestätigt. Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,25$  und  $p = 0,001$  eine geringe, aber höchst signifikante Korrelation zwischen Rezidivausbildung und dem mittleren Tumordurchmesser an.

Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich hinsichtlich des Rezidivaufkommens ein sehr signifikanter Unterschied ( $p = 0,002$ ) sowohl zwischen den Tumordurchmesserkategorien  $\leq 2$  und  $\leq 4$  als auch zwischen  $\leq 2$  und  $\leq 6$  und ein höchst signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen  $\leq 2$  und  $\leq 8$ .



**Abb.15: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom mittleren Tumordurchmesser**

Tabelle 28 gibt die Verteilung der Rezidivfälle innerhalb der Tumorgößenkategorien wieder, aus der ein sehr signifikant niedriger Anteil von Rezidiven in der Gruppe  $\leq 2$  hervorgeht.

**Tab. 28: Rezidivauftreten und mittlerer Tumordurchmesser (\*\*p<0,01)**

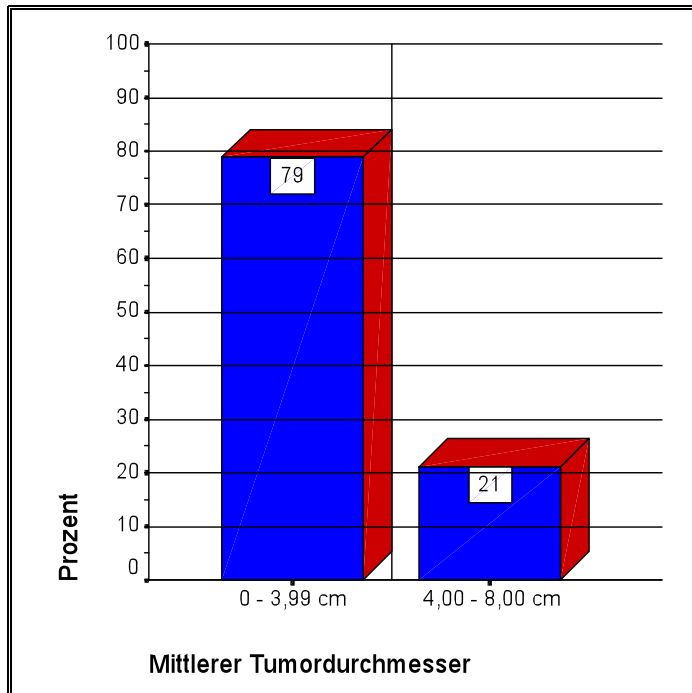
		mittlerer Tumordurchmesser [cm]				Gesamt
		≤2	≤4	≤6	≤8	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	55	68	26	2	151
	Prozent vom mittleren Tumordurchmesser	96,5%	77,3%	74,3%	50,0%	82,1%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	2**	20	9	2	33
	Prozent vom mittleren Tumordurchmesser	3,5%	22,7%	25,7%	50,0%	17,9%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	57	88	35	4	184
	Prozent vom mittleren Tumordurchmesser	100%	100%	100%	100%	100%

Die Gruppe mit dem größten mittleren Tumordurchmesser weist mit nur 4 Fällen eine sehr kleine Probandenzahl auf. So wird hier der Median, also der Zeitpunkt, an dem in 50 % aller Fälle ein Rezidiv eingetreten ist, bereits nach 24 Monaten erreicht. In der Gruppierung des kleinsten Tumordurchmessers wiederum machen die zensierten Fälle 96,49 % aus. Somit ist die Tumorgröße als Prädiktivfaktor für den Verlauf zwar anzunehmen, kann aber hier nicht definitiv bewiesen werden.

Bildet man nun zwei Gruppen von Tumordurchmesser, die mit < 4 cm und die mit > 4 cm, so liegt eine Verteilung wie in Tab. 29 und Abb. 16 vor:

**Tab. 29: Häufigkeitsverteilung des mittleren Tumordurchmessers (<4cm vs ≥4cm)**

	Häufigkeit	Prozente
<b>0,17 - 3,99 cm</b>	145	78,8
<b>4,00 - 7,50 cm</b>	39	21,2
<b>Gesamt</b>	184	100,0

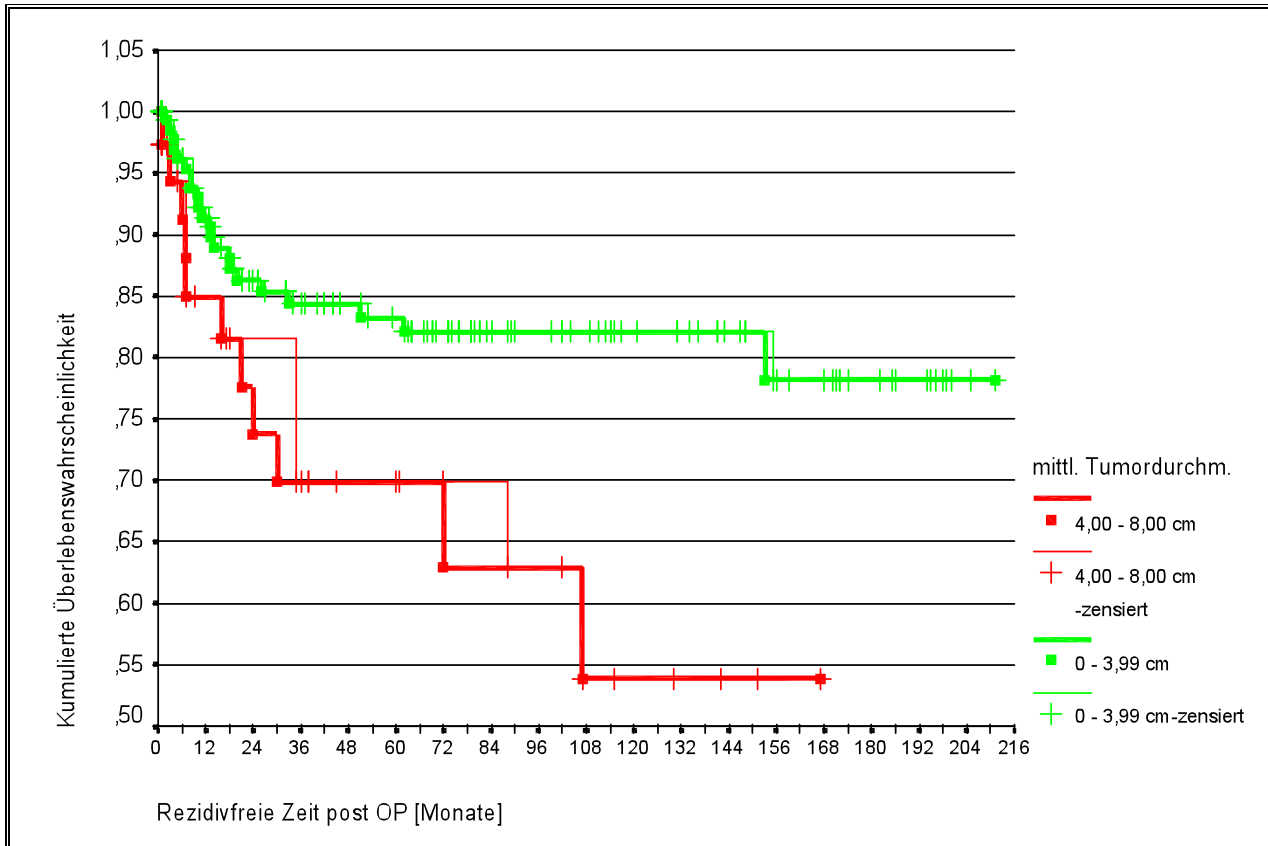


**Abb. 16: Häufigkeitsverteilung des mittleren Tumordurchmessers (<4cm vs ≥4cm)**

Für die Anzahl der Tumore mit einem mittleren Tumordurchmesser von 0 bis 3,99 cm gegenüber denen mit einem mittleren Tumordurchmesser von 4,0 - 7,5 cm zeigt sich mit  $\chi^2= 61,065$  und  $p < 0,001$  ein höchst signifikanter Unterschied

Für die 145 Patientinnen mit einem mittleren Tumordurchmesser von > 4 cm ergibt sich nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate auf 96,19 %. Nach einem Jahr sinkt sie auf 91,42 % ab, nach 2 Jahren auf 86,29 %, nach 5 Jahren auf 83,25 %, nach 10 Jahren auf 82,09 %. Der letzte Rezidivfall trat nach 153 Monaten (12,75 Jahren) auf, mit einer rezidivfreien Überlebensrate von 78,18 %. Der Median mit einer rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % wird im 211-monatigem Beobachtungszeitraum nicht erreicht. In der zweiten Gruppe der Tumoren  $\leq 4$  cm (39 Fälle) zeigt sich nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 91,18 %, nach einem Jahr von 84,89 %, nach 2 Jahren von 73,74 % und nach 5 Jahren von 69,85 %. Der letzte Rezidivfall trat nach 107 Monaten (8,92 Jahren) auf, mit einer rezidivfreien Überlebensrate von 53,89 %. Der Median mit einer rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit von 50 % wird im 167-monatigen Beobachtungszeitraum ebenfalls nicht erreicht. In der Kurvendarstellung wird die Abnahme der rezidivfreien

Überlebenschance mit steigender Tumorgöße deutlich.



**Abb. 17: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom mittleren Tumordurchmesser (<4cm vs ≥4cm)**

Die Unterschiede werden im log-rank Test mit  $\chi^2 = 4,44$  und mit  $p = 0,0350$  sowie der Cox-Regression mit  $\chi^2 = 4,440$  und  $p = 0,035$  als signifikant bestätigt.

Die Gruppe der Tumore mit einem mittleren Tumordurchmesser von > 4 cm (141 Fälle) weist 19 Rezidivfälle auf, die mit Tumoren ≤ 4 cm (43 Fälle) 10 Rezidivfälle.

Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,114$  und  $p = 0,125$  (bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05) keine signifikante Korrelation zwischen Rezidivaufreten und dem mittleren Tumordurchmesser.

Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich hinsichtlich des Todesaufkommens mit  $p = 0,124$  ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumordurchmesserkategorien < 4 und ≥ 4cm.



## 4.2.6 TUMORSTADIUM

Im Patientinnenkollektiv mit dem Tumorstadium T1a2 (16 Fälle, 8,6 %) trat kein Rezidiv auf.

Die Gruppe mit dem Tumorstadium T1b (108 Fälle, 57,75 %) weist eine rezidivfreie Überlebensrate von 95,81 % nach 6 Monaten, von 92,49 % nach einem Jahr, von 87,59 % nach 2 Jahren, von 86,11 % nach 3 Jahren und von 84,31 % nach 5 Jahren auf.

Für T2a (14 Fälle, 7,5 %) ergibt sich nach 6 Monaten noch eine 100 %ige Überlebensrate, die aber nach 1 Jahr auf 80,81 %, nach 2 Jahren auf 70,71 % und nach 3 Jahren auf 50,51 % absinkt.

Patientinnen mit dem Tumorstadium T2b (49 Fälle, 26,2 %) weisen eine rezidivfreie Überlebensrate von 90,5 % nach 6 Monaten, von 82,42 % nach 1 Jahr und von 70,24 % nach 2 Jahren auf.

Die Kurven zeigen deutliche Unterschiede des rezidivfreien Überlebens für die einzelnen Tumorstadien (s. Abb. 18), die der Log-Rank-Test mit  $p = 0,0047$  als signifikant und bestätigend die Cox-Regression mit  $\chi^2=12,960$  und  $p = 0,05$  ausweist.

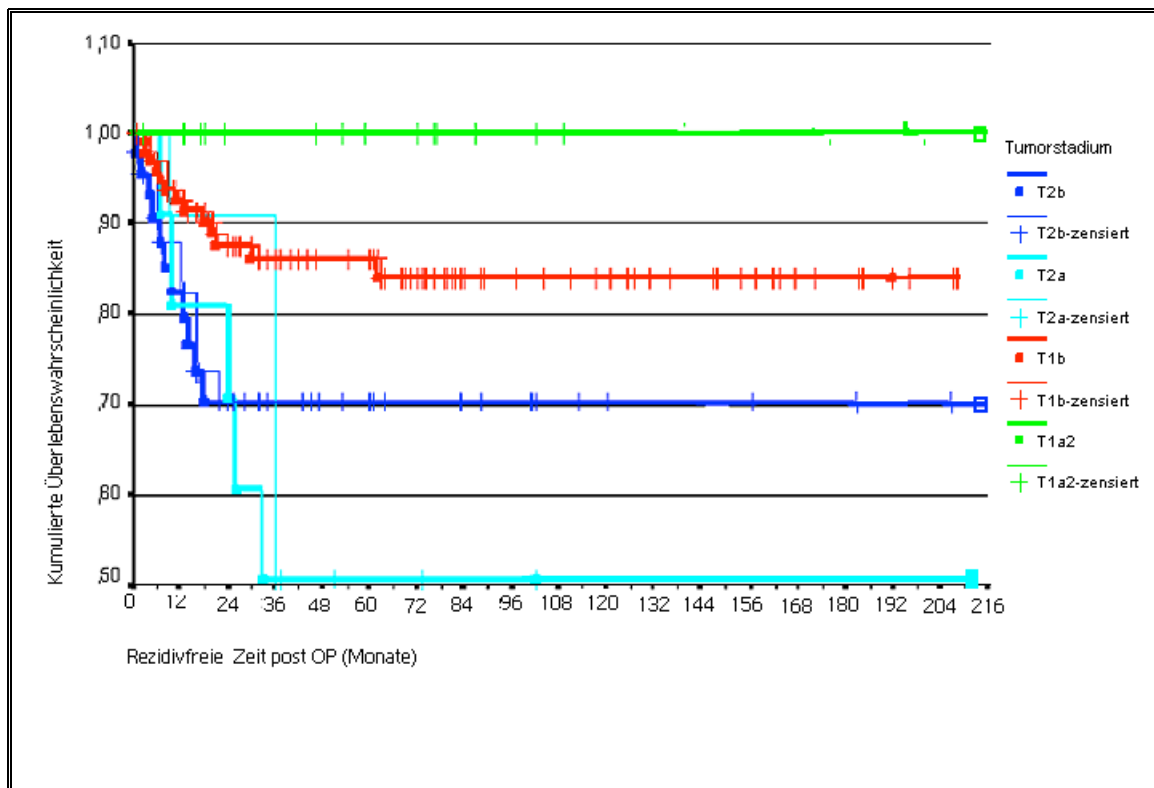


Abb. 18: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,198$  und  $p = 0,007$  (bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,01) nur eine geringe Korrelation zwischen Rezidivaufkommen und der Kovariante Tumorstadium. Im Mann-Whitney-U-Test läßt sich ein signifikanter Unterschied zwischen T1a2 und T2a ( $p = 0,01$ ), zwischen T1a2 und T2b ( $p = 0,039$ ) und zwischen T1b zu T2a ( $p = 0,019$ ) nachweisen. Ein Vergleich der Abweichungen zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten des Rezidivaufkommens in den einzelnen Tumorstadien ergibt allerdings keine Signifikanz (s. Tab. 30).

**Tab. 30: Rezidivaufkommen und Tumorstadium (ohne signifikante Abweichungen in der beobachteten und erwarteten Häufigkeitsverteilung)**

		Tumorstadium				Gesamt
		T1a2	T1b	T2a	T2b	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	16	95	9	38	158
	Prozent vom Tumorstadium	100%	88%	64,3%	41,4%	84,5%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	0	13	5	11	29
	Prozent vom Tumorstadium	0%	12%	35,7%	7,6%	15,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	16	108	14	49	
	Prozent vom Tumorstadium	100%	100%	100%	100%	100%

Das deutliche Überwiegen der zensierten Fälle bei T1a2 mit 100 %, bei T1b mit 87,96 % und bei T2b mit 77,55 % gegenüber T2a mit 64,29 % ist hier also in die Interpretation der Kurvenverläufe mit einzubeziehen, so daß dem Tumorstadium nur ein geringer Einfluß als Prädiktivfaktor beizumessen ist.

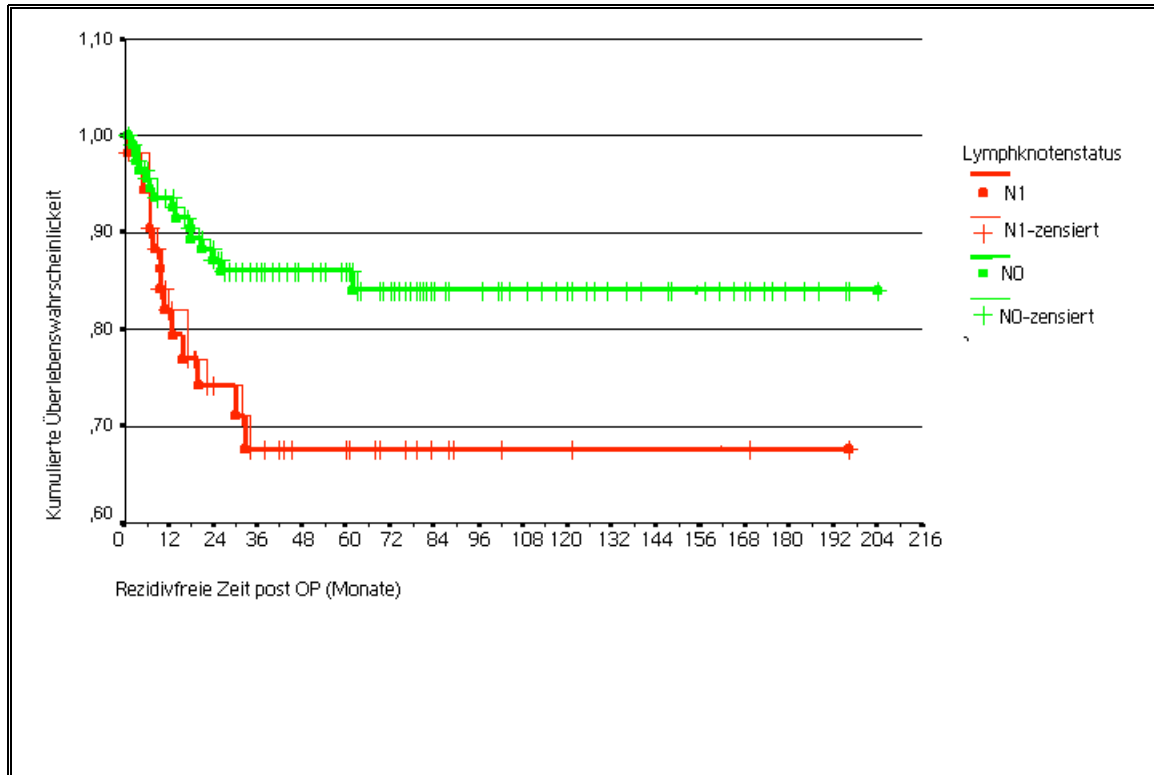
#### **4.2.7 LYMPHKNOTENSTATUS**

Zu 69 % (127 Fälle von 184) trat kein Lymphknotenbefall auf. In dieser Gruppe NO fanden sich 15 Rezidive. Die rezidivfreie Überlebensrate beträgt nach 6 Monaten 95,42 %, nach 1 Jahr 93,50 %, nach 2 Jahren 87,14 % und nach 3 Jahren 85,92 %. Der Mittelwert beträgt 11,2 Jahre mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 10,3 bis 12,0 Jahren.

In 57 Fällen (31 %) wurde ein positiver Lymphknotenstatus diagnostiziert. Diese Gruppe N1 wies 14 Rezidivefälle auf. Nach 6 Monaten ergibt sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,32 %, nach 1 Jahr von 81,91 %, nach 2 Jahren von 74,10 % und nach 3 Jahren von 67,63 %. Der Mittelwert beträgt 8,75 Jahre mit einem

95 %igen Konfidenzintervall von 7,2 bis 10,3 Jahren (s. Abb. 19).

Log-Rank-Test ( $p = 0,0174$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=5,650$ ,  $p = 0,017$ ) weisen die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant aus.



**Abb. 19: Rezidivfreie Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

Die Korrelation zwischen dem Lymphknotenstatus und dem Rezidivrisiko ist nach dem Spearman-Rho-Test ( $r = 0,162$ ,  $p = 0,028$ ) allerdings nur sehr gering. Der Unterschied zwischen N0 und N1 bezüglich der Verteilung des Rezidivaufkommens ist nach dem Mann-Whitney-U-Test mit  $p = 0,029$  signifikant. Zwischen den beobachteten und erwarteten Häufigkeiten ergeben sich aber statisch keine Signifikanzen (s. Tab. 31).

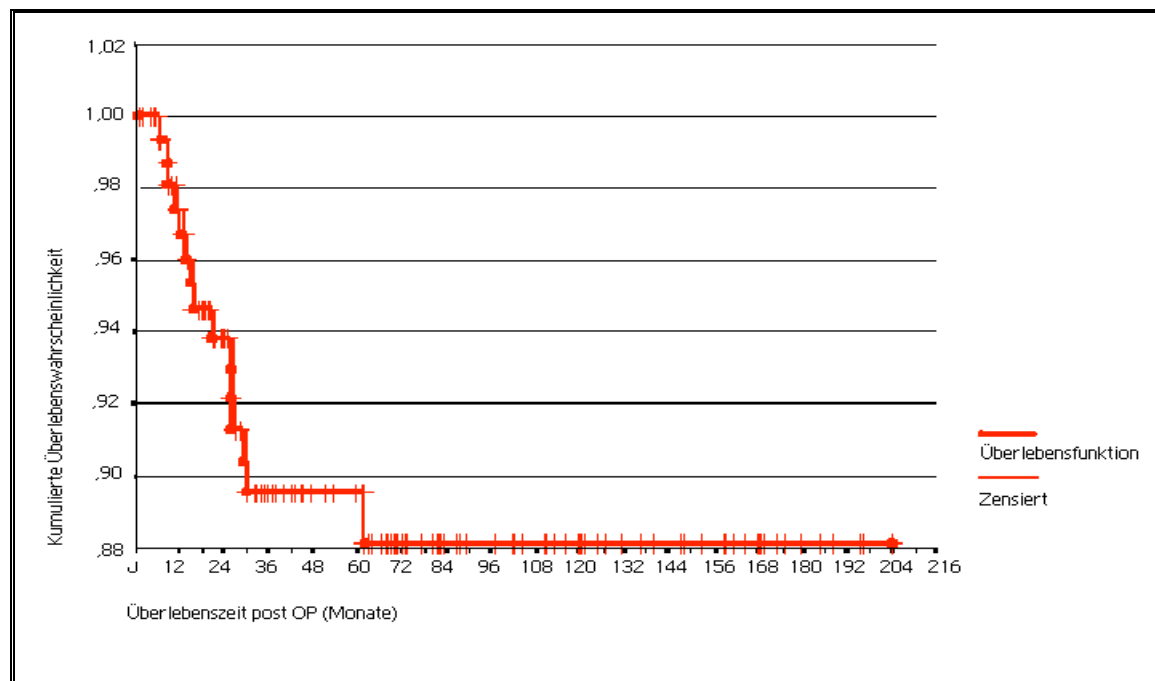
**Tab.31: Rezidivauftreten und Lymphknotenstatus (ohne signifikante Abweichungen in der beobachteten und erwarteten Häufigkeitsverteilung)**

		Lymphknotenstatus		Gesamt
		N0	N1	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	112	43	158
	Prozent vom Lymphknotenstatus	88,2%	75,4%	84,5%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	15	14	29
	Prozent vom Lymphknotenstatus	11,8%	24,6%	15,5%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	127	57	184
	Prozent vom Lymphknotenstatus	100%	100%	100%

### 4.3 ANALYSE DER ALLGEMEINEN ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT

#### 4.3.1 GESAMTÜBERLEBEN ALLER PATIENTINNEN

Die Gesamtleblichkeit aller in der Studie erfaßten Patientinnen bis zum Ende der Datenerfassung betrug 10,0% (20 Fälle). Die Kurve des kumulativen Überlebens zeigt ein 6-Monate-Überleben von 100 %, ein 1-Jahres-Überleben von 96,72 %, ein 2-Jahres-Überleben von 93,83 %, ein 3-Jahres-Überleben von 89,55 % und ein 5 -Jahres-Überleben von 88,23 %. Der Mittelwert beträgt 11,7 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 11,1 bis 12,3 Jahren. (s. Abb. 20)



**Abb. 20: Überlebensrate des Gesamtkollektive**

### 4.3.2 ALTER

In der Altersgruppe der unter 30-Jährigen (6 Fälle, 6,4 %) trat innerhalb der Kontaktzeit kein Todesfall auf, so daß sich innerhalb der Kontaktspanne von maximal 216 Monaten (15 Jahre) eine Überlebenszeit von 100 % ergibt.

In der Gruppierung der 30- bis 39-Jährigen (53 Fälle, 28,3 %) beträgt die rezidivfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 100 %, nach einem Jahr 94,86 %, nach 2 Jahren 91,99 %, nach 13 Jahren 80,14 %, welche sich bis zum Beobachtungsendpunkt auf diesem Niveau hielt.

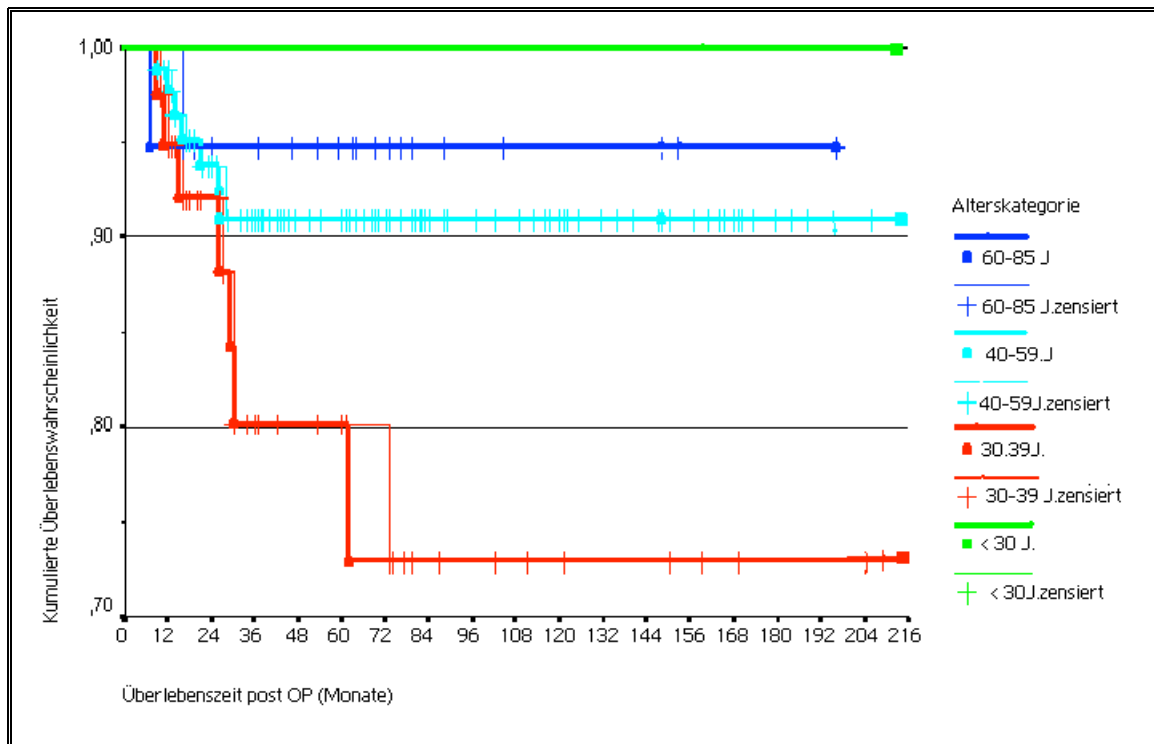
Die Alterskategorie der 40- bis 59-Jährigen (102 Fälle, 54,5 %) weist nach 6 Monaten eine Überlebensrate von ebenfalls 100 %, nach einem Jahr von 98,84 %, nach 2 Jahren von 93,77 %, nach 3 Jahren von 90,89 %, nach 5 Jahren von 89,98 % und nach 15 Jahren 89,54 % auf.

In der Altersklasse der über 60-Jährigen (20 Fälle, 10,7 %) verstarb nur eine Patientin 7 Monate nach der Operation. Hieraus ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 100 % und nach einem Jahr bis zum Ende der maximalen Kontaktzeit in dieser Gruppierung von 193 Monaten (16,1 Jahre) von 94,74 %.

Die Betrachtung der rezidivfreien Überlebensrate für die vier Altersklassen in Abbildung 16 zeigt zwar für die Alterskategorie der 30- bis 39-Jährigen eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit. Allerdings liegt hier mit 86,79 % auch der kleinste Anteil der zensierten Fälle vor (< 30 J. 100 %, 40 bis 59 J. 93,14 % und 60 bis 85 J. 95 %).

Im Log-Rank-Test ( $p = 0,1539$ ) ergibt sich keine statistische Signifikanz für einen Einfluß des Alters auf die Überlebensrate. Die Cox-Regression erbringt mit  $\chi^2=0,740$  und  $p = 0,390$  das gleiche Resultat.

Die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho zeigt mit  $r = 0,058$  und  $p = 0,429$  ebenfalls, daß kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten eines Todesfalls vorliegt. (s. Abb. 21)



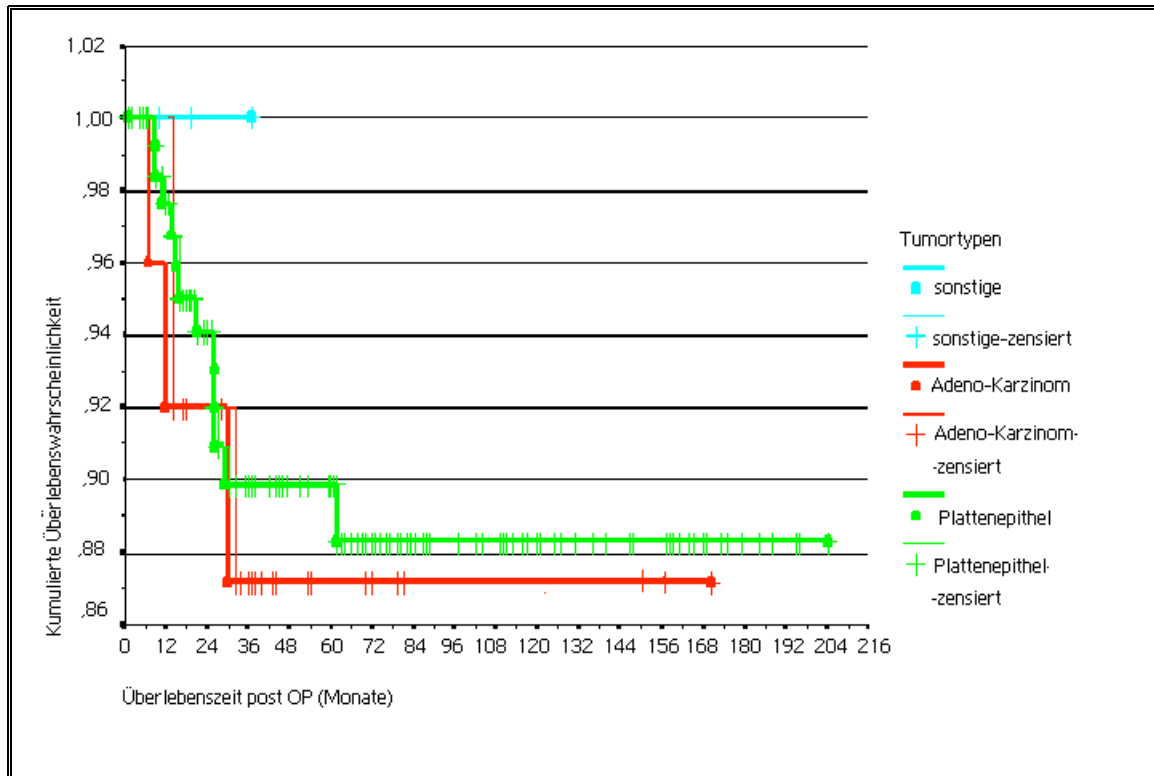
**Abb.21: Einfluß des Alters auf die Überlebensrate**

### 4.3.3 TUMORTYP

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die verschiedenen Tumortypen zeigt Abbildung 22. Für die Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom (155 Fälle, 82,9 %) ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine Überlebensrate von 100 %, nach einem Jahr von 97,61 %, nach 2 Jahren von 94,06 % und nach 3 bzw. 5 Jahren von 89,84 %. Am Kontaktendpunkt bei 17,2 Jahren(206 Monate) lag die Überlebensrate bei 88,79 %.

Bei den Patientinnen mit einem Adenokarzinom (28 Fälle, 15 %) lag die Überlebensrate nach 6 Monaten ebenfalls bei 100 %, nach einem Jahr bei 92 %, nach 3 Jahren bei 87,16 %, nach 5 Jahren 85,30 % und nach 14,34 Jahren (172 Monate) 84,28 %.

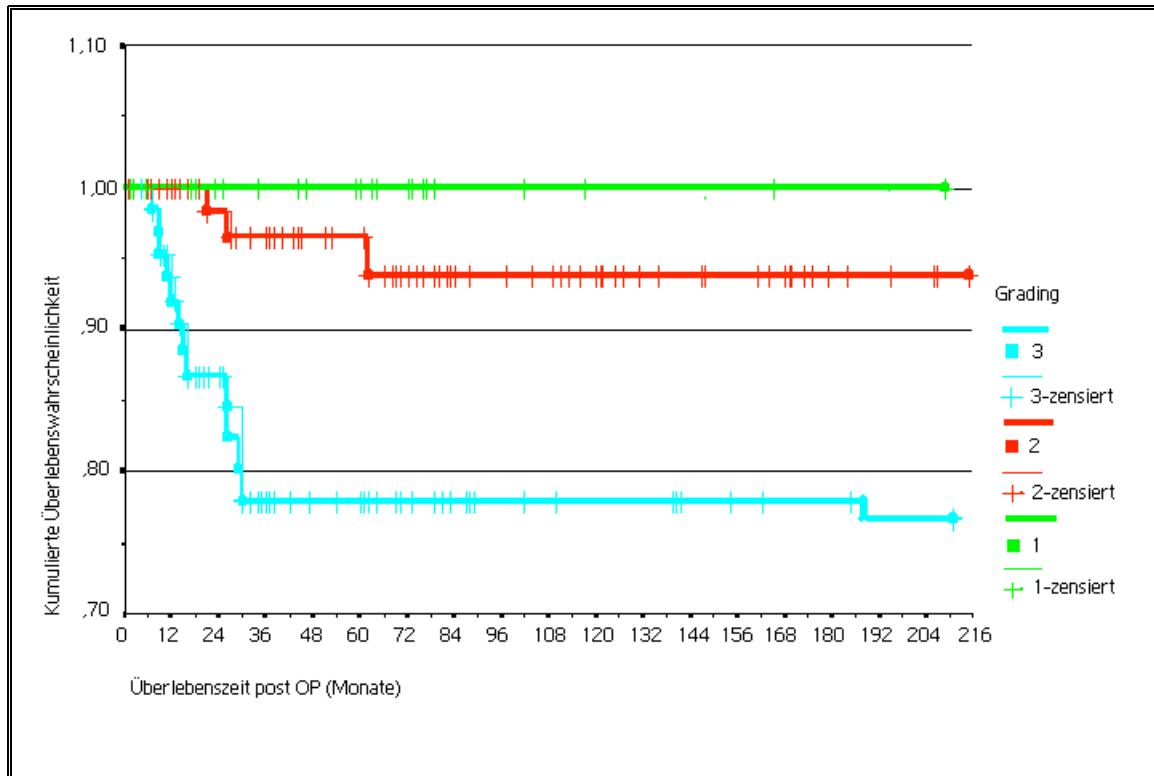
In der Gruppe der 4 Patientinnen (2,1 %) mit einem nicht näher differenzierten adenosquamösen oder unspezifischen epithelialen Karzinom gab es im Beobachtungszeitraum von 37 Monaten keinen Todesfall. Auch der Tumortyp hat statistisch keinen signifikanten Einfluß auf die Überlebensrate. Der Log-Rank-Test ergab  $p = 0,8524$  und die Cox-Regression  $\chi^2=0,040$  mit  $p = 0,841$ . Die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho  $r = 0,019$  mit  $p = 0,794$  erbrachte ebenfalls keinen Einfluß des Tumortyps auf die Sterbefälle.



**Abb.22: Einfluß des Tumortyps auf die Überlebensrate**

#### 4.3.4 GRADING

Innerhalb der Gruppierung der 23 Patientinnen (12,3 %) mit einem gut differenzierten Karzinom trat innerhalb der Kontaktzeit kein Todesfall auf. Somit ergibt sich für die G1-Tumoren innerhalb der Kontaktspanne von maximal 210 Monaten (17,5 Jahre) eine Überlebensrate von 100 %. Für die G2-Tumoren mit 90 Fällen (48,1 %) zeigt sich statistisch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 % sowohl nach 6 Monaten als auch nach 1 Jahr, von 98,25 % nach 2 Jahren von 96,48 % nach 3 bzw. 5 Jahren und von 95,37 % nach 18 Jahren (216 Monate). Die Gruppe der schlecht differenzierten Karzinome (74 Fälle, 39,6 %) weist nach 6 Monaten eine 100 %ige, nach einem Jahr eine 92,02 %ige, nach 2 Jahren eine 86,74 %ige, nach 3 bzw. 5 Jahren eine 77,90 %ige und nach 17,5 Jahren eine 76,85 %ige Überlebensrate auf. Auch der Verlauf der Kurven für das Überleben in Bezug auf das Grading in Abbildung 18 zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Differenzierungskategorien der Tumoren. Der Log-Rank-Test weist diese mit  $p = 0,0022$  als signifikant aus und wird durch die Cox-Regression  $\chi^2=10,712$  mit  $p = 0,001$  bestätigt.



**Abb. 23: Einfluß des Gradings auf die Überlebensrate**

Einen geringen Einfluß des Gradings auf die Letalität ergibt die Korrelationsprüfung nach Spearman-Rho ( $r = 0,242$  mit  $p = 0,001$ , auf dem 0,01-Niveau zweiseitig signifikant).

Eine Unterscheidung der Todesaufkommen zwischen den drei Gradingstufen mittels Mann-Whitney-U-Tests ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen G1 und G2 ( $p = 0,62$ ), aber einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,04$ ) zwischen G1 und G3 sowie einen sehr signifikanten Unterschied ( $p = 0,005$ ) zwischen G2 und G3. Eine Übersicht über die Verteilung der Todesfälle innerhalb der Gradingstufen zeigt, daß eine signifikante Erhöhung der Todesfälle bei den schlecht differenzierten Karzinomen vorliegt. (s. Tab. 32)

**Tab. 32: Todesfälle und Grading (\* $p < 0,05$ )**

		Grading			Gesamt
		1	2	3	
<b>kein Todesfall</b>	Anzahl der Fälle	23	87	62	172
	Prozent vom Grading	100%	96,7%	83,8%	92,0%
<b>Todesfälle</b>	Anzahl der Fälle	0	3	12*	15
	Prozent vom Grading	0%	3,3%	16,2%	8,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	23	90	74	187
	Prozent vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



### 4.3.5 TUMORGRÖÖE

In der Gruppe mit einem mittleren Tumordurchmesser von  $\leq 2$  cm gab es nur einen Todesfall nach 26 Monaten, der die Überlebensrate auf 97,14 % reduziert.

In der zweiten Gruppe der Tumoren  $\leq 4$  cm zeigt sich nach 6 Monaten eine statistische Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %, nach einem Jahr von 96,02 %, nach 2 Jahren von 91,63 % nach 3 Jahren von 88,30 %, nach 5 Jahren von 85,76 % und nach 16 Jahren von 84,96 %. Die Gruppierung mit einem mittleren Tumordurchmesser  $\leq 6$  cm weist nach 6 Monaten eine 96,30 %ige, nach einem Jahr eine 92,44 %ige, nach 2 Jahren eine 88,24 %ige, nach 3 Jahren eine 76,82 %ige, nach 5 Jahren 76,32 %ige und nach 10 Jahren eine 75,93 %ige Überlebenswahrscheinlichkeit auf. In der Kategorie mit dem größten mittleren Tumordurchmesser von  $\leq 8$  cm gab es keinen Todesfall (s. Abb. 24).

Die Unterschiede werden im Log-Rank-Test mit  $p = 0,0608$  und mit  $\chi^2=4,390$  und  $p = 0,036$  der Cox-Regression als nicht signifikant angezeigt. Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,150$  und  $p = 0,043$  (bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05) nur eine sehr geringe Korrelation zwischen Letalität und dem mittleren Tumordurchmesser.

Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich zwar hinsichtlich des Todesaufkommens ein signifikanter Unterschied zwischen den Tumordurchmesserkategorien  $\leq 2$  und  $\leq 4$  ( $p = 0,05$ ) und zwischen  $\leq 2$  und  $\leq 6$  ( $p = 0,019$ ), es liegt aber in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen beobachteter und erwarteter Häufigkeit vor.

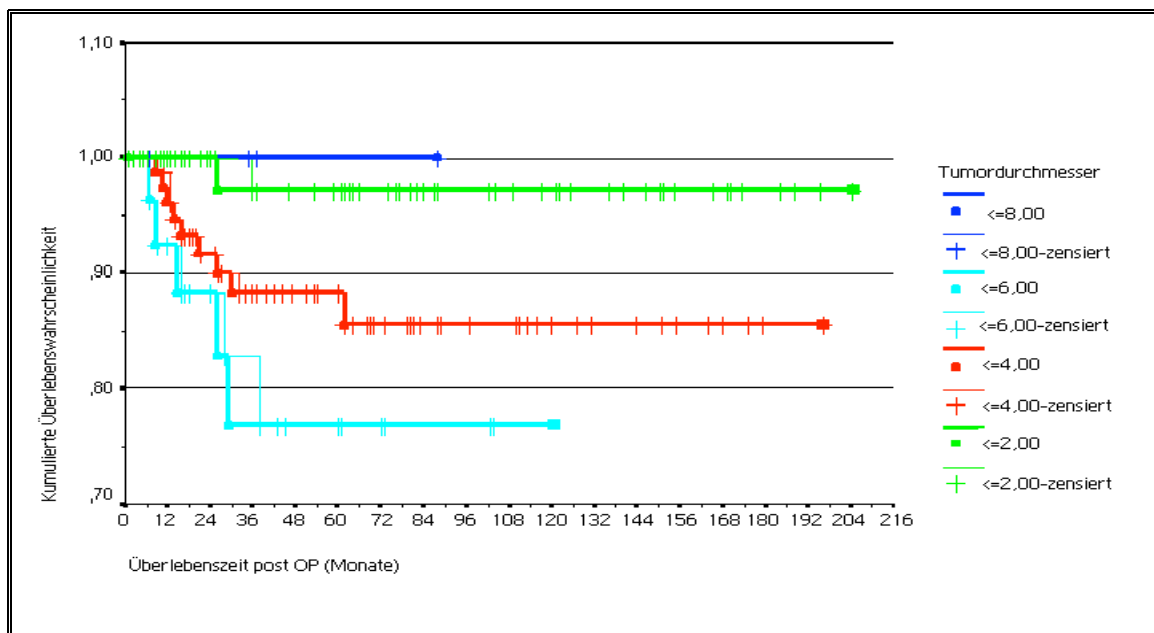
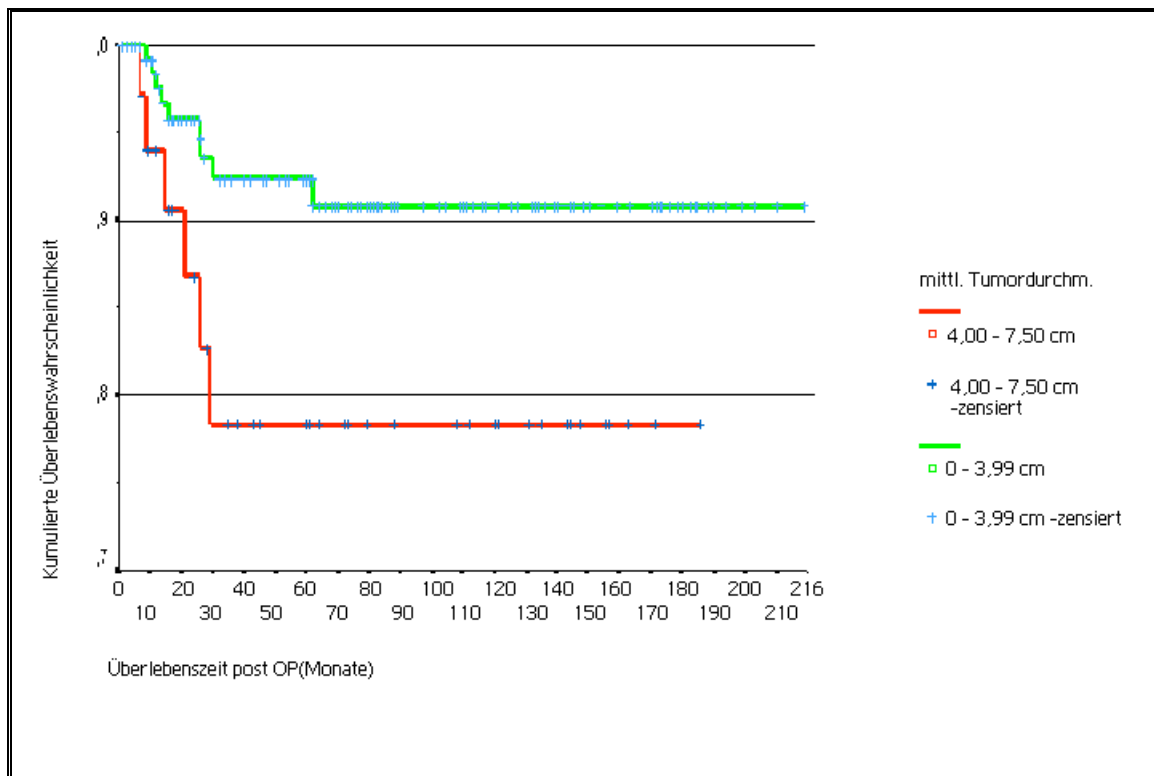


Abb.24: Überlebensrate in Abhängigkeit vom mittleren Tumordurchmesser

Nach Bildung der beiden Tumorgruppen von Volumen < 4cm und > 4cm zeigen die Patientinnen (141 Fälle) mit einem mittleren Tumordurchmesser von > 4 cm nach 6 Monaten noch eine Überlebensrate von 100 % auf. Nach einem Jahr reduziert sie sich auf 97,48 %, nach 2 Jahren auf 95,69 %, nach 3 Jahren auf 92,43 % und nach 5 Jahren auf 90,93 %. Der letzte Todesfall trat nach 62 Monaten auf, mit einer statistischen Überlebensrate von 90,78 %. Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit wird im 156-monatigen Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

Für die Patientinnen mit Tumoren ≤ 4 cm (43 Fälle) zeigt sich nach 6 Monaten ebenfalls noch eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 %. Nach einem Jahr sinkt sie ab auf 93,93 %, nach 2 Jahren von 86,80 % und nach 3 Jahren von 78,32 %. Der letzte Todesfall trat nach 29 Monaten auf, mit einer Überlebensrate von 78,32 %. Der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit wird im 102-monatigen Beobachtungszeitraum auch hier nicht erreicht.

Die Abnahme der Überlebenschance mit steigender Tumorgöße wird auch in Abbildung 25 ersichtlich.



**Abb. 25: Überlebensrate in Abhängigkeit vom mittleren Tumordurchmesser (<math>< 4\text{ cm}</math> vs**

Auch hier zeigt sich eine Signifikanz für die unterschiedlichen Kurvenverläufe im log-rank Test mit  $\chi^2 = 4,26$  und mit  $p = 0,039$  sowie der Cox-Regression mit  $\chi^2 = 4,26$  und  $p = 0,039$ .

In der Gruppe der Tumore mit einem mittleren Tumordurchmesser von  $> 4$  cm (141 Fälle) kam es zu 9 Todesfällen, in der mit Tumoren  $\leq 4$  cm (43 Fälle) zu 6 Todesfällen.

Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,117$  und  $p = 0,113$  (bei einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,05) keine signifikante Korrelation zwischen Letalität und dem mittleren Tumordurchmesser.

Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich hinsichtlich des Todesaufkommens mit  $p = 0,113$  ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumordurchmesserkategorien  $< 4$  und  $\geq 4$  cm.

#### **4.3.6 TUMORSTADIUM**

Im Patientinnenkollektiv mit dem Tumorstadium T1a2 (16 Fälle, 8,6 %) trat kein Todesfall auf.

Die Gruppe mit dem Tumorstadium T1b (108 Fälle, 57,75 %) weist eine Überlebensrate von 100 % nach 6 Monaten, von 96,61 % nach einem Jahr, von 95,42 % nach 2 Jahren, von 92,59 % nach 3 Jahren von 90,27 % nach 5 Jahren und von 90,13 % nach 17,2 Jahren auf.

Für T2a (14 Fälle, 7,5 %) ergibt sich nach 6 Monaten und auch nach einem Jahr noch eine 100 %ige Überlebensrate, die aber nach 2 Jahren auf 90 % und nach 3 bzw. 5 Jahren auf 80 % absinkt. Hier verbleibt sie bis zum Kontaktendpunkt von 10,3 Jahren.

Patientinnen mit dem Tumorstadium T2b (49 Fälle, 26,2 %) weisen eine rezidivfreie Überlebensrate von 100 % nach 6 Monaten, von 94,73 % nach einem Jahr, von 88,24 % nach 2 Jahren und von 80,38 % nach 3 bzw. 5 Jahren auf. Bis zum Kontaktendpunkt von 16,4 Jahren kam es zu keiner weiteren Senkung der Überlebensrate dieses Tumorstadiums.

Die Kurven zeigen zwar einen schlechteren Verlauf für die Stadien T2a und T2b auf (s. Abb. 23), die der Log-Rank-Test mit  $p = 0,1684$  aber nicht als signifikant bestätigt. Die

Cox-Regression gibt mit  $\chi^2=4,739$  und  $p = 0,029$  hingegen noch eine geringe Signifikanz an.

Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,133$  und  $p = 0,069$  keine statistische Korrelation zwischen Todesaufkommen und der Kovariante Tumorstadium. Im Mann-Whitney-U-Test lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien in Bezug auf die Todesfälle ermitteln (s. Abb. 26).

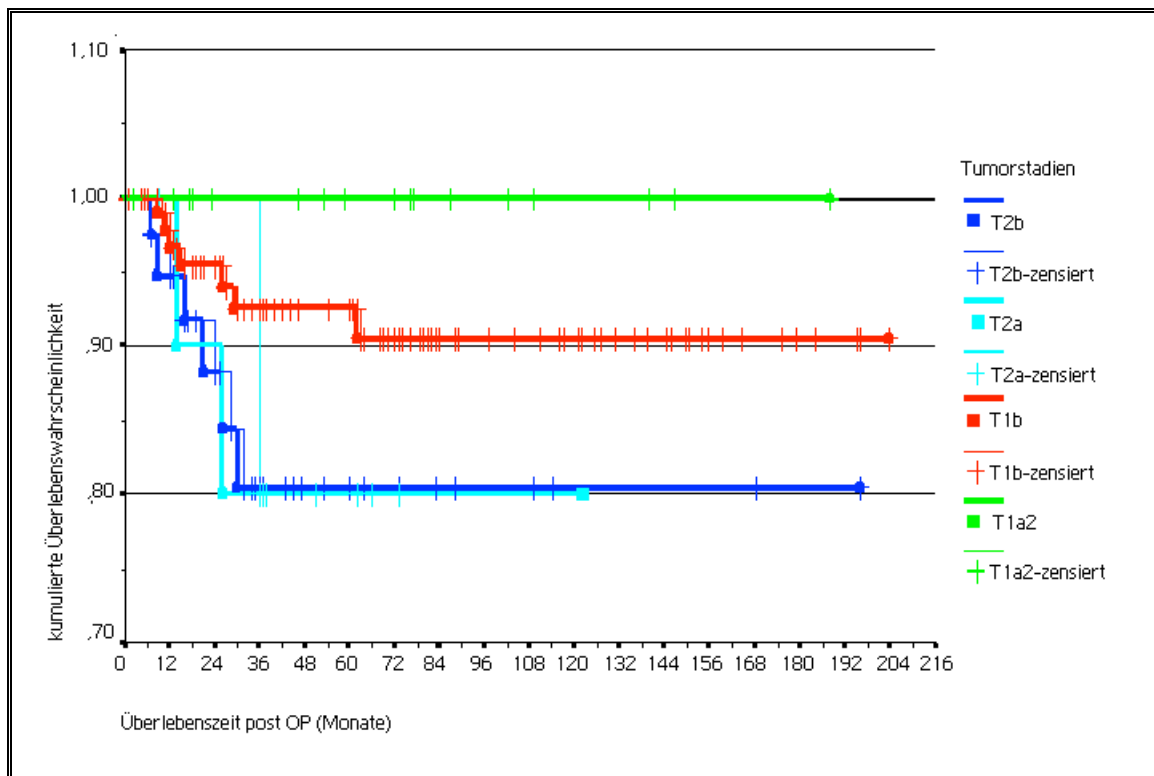


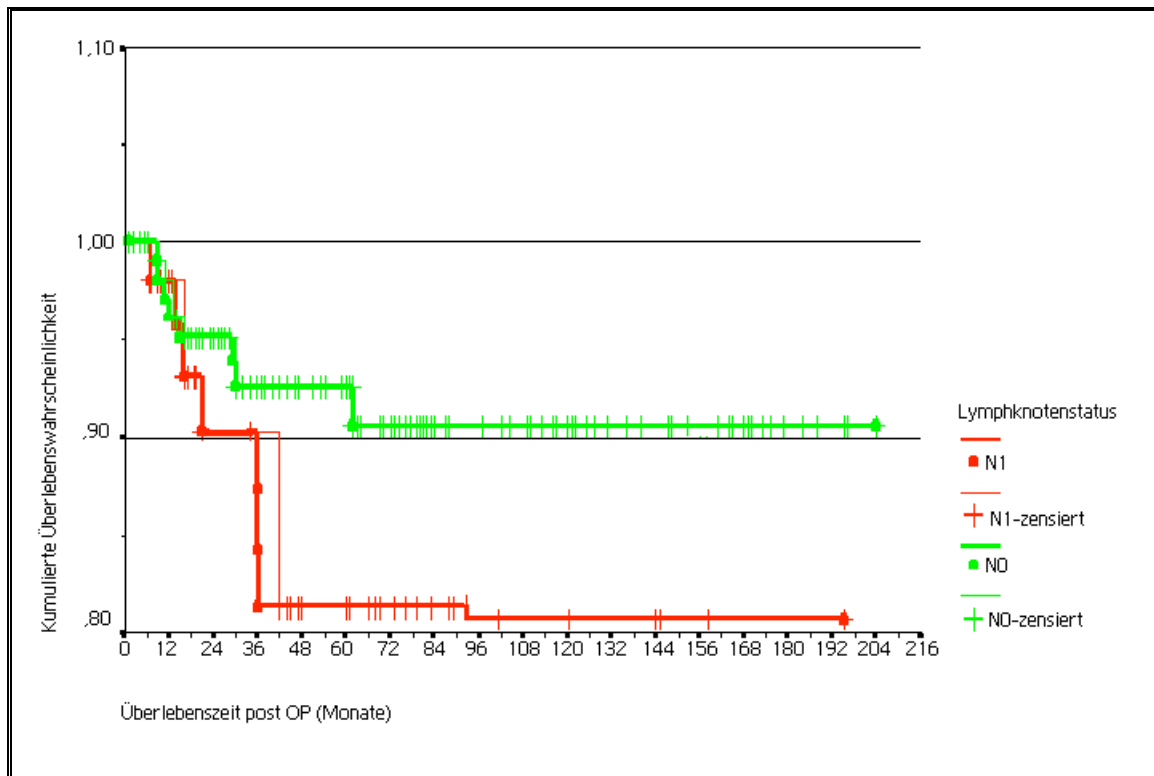
Abb.26: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium

#### 4.3.7 LYMPHKNOTENSTATUS

In dieser Gruppe NO (kein Lymphknotenbefall) finden sich 8 Todesfälle. Die Überlebensrate beträgt nach 6 Monaten noch 100 %, nach einem Jahr 96,11 %, nach 2 Jahren 95,09 %, nach 3 Jahren 92,59 %, nach 5 Jahren 90,34 % und nach 17,1 Jahren 90,14 %. Der Mittelwert beträgt 12,0 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 11,3 bis 12,7 Jahren.

Die Gruppe mit einem positiven Lymphknotenstatus (N1) weist 7 Todesfälle auf. Nach 6 Monaten ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von ebenfalls noch 100 %, nach

einem Jahr von 98,04 %, nach 2 Jahren von 90,31 %, nach 3 bzw. 5 Jahren von 81,28 % und nach 16 Jahren 80,16 %. Der Mittelwert beträgt 10,3 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 9,0 bis 11,7 Jahren (s. Abb. 27). Log-Rank-Test ( $p = 0,1222$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=2,388$ ,  $p = 0,122$ ) weisen die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten als nicht signifikant aus. Die Korrelation zwischen dem Lymphknotenstatus und dem Todesrisiko ist nach dem Spearman-Rho-Test ( $r = 0,101$ ,  $p = 0,172$ ) ebenfalls nicht signifikant. Die so unterschiedlich wirkenden Kurvenverläufe lassen sich durch die große Differenz in der Anzahl der zensierten Fälle ( $N0 = 119$ ,  $N1 = 50$ ) erklären.

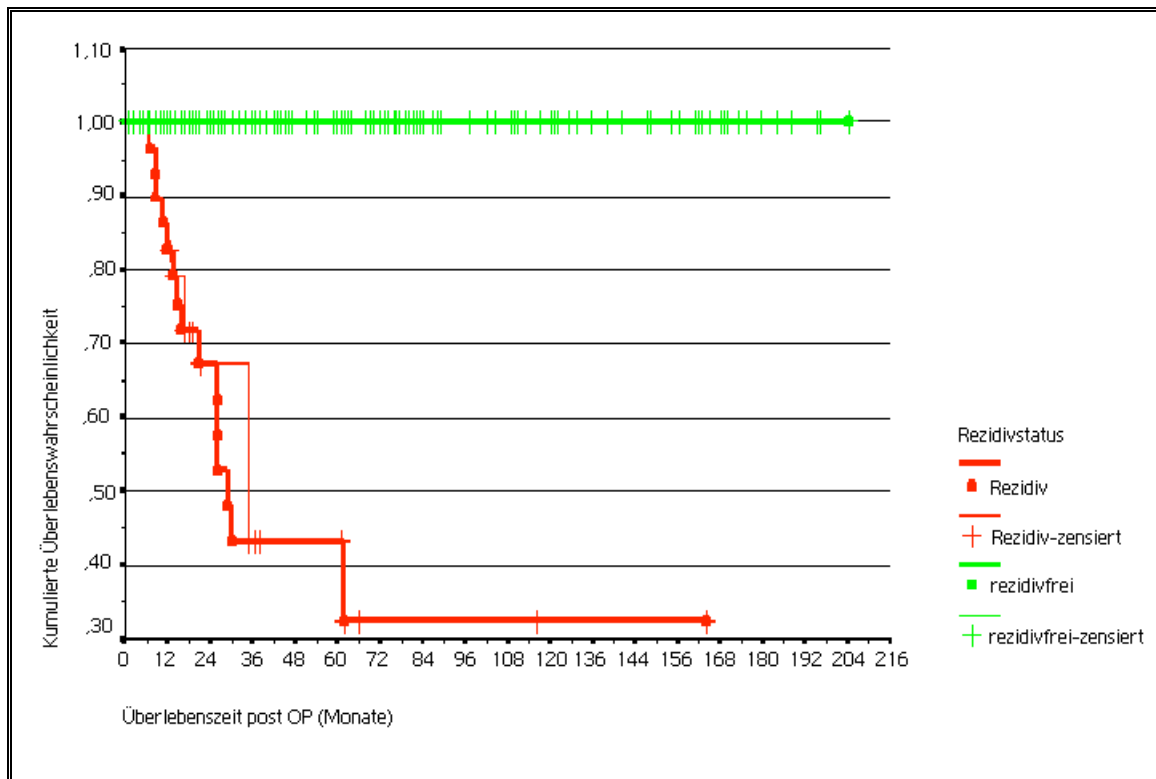


**Abb. 27: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

#### 4.3.8 REZIDIV

Nur in der Gruppe der Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv aufwiesen, fanden sich Todesfälle. Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 6 Monaten noch 100 % und sinkt nach einem Jahr auf 82,78 %, nach 2 Jahren auf 67,14 %, nach 3 Jahren auf 43,16 % und nach 5 Jahren auf 32,63 %. Der Mittelwert beträgt 4,6 Jahre mit einem

95 %igen Konfidenzintervall von 3,0 bis 6,3 Jahren (s. Abb. 28); der Median wird bei 29 Monaten (2,4 Jahre) erreicht. Log-Rank-Test ( $p < 0,001$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=92,313$ ,  $p < 0,001$ ) weisen die Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant aus.



**Abb. 28: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Rezidivstatus**

Der Spearman-Rho-Test ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,001$ ) zeigt eine signifikante mittlere Korrelation zwischen dem Rezidivstatus und dem Todesrisiko. Der Unterschied wird auch im Mann-Whitney-U-Test mit  $p < 0,001$  als höchst signifikant bewertet.

Einen Vergleich der Abweichungen zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten der Todesfälle in Bezug auf den Rezidivstatus zeigt Tabelle 33.

**Tab. 33: Todesfälle und Rezidivauftreten (\*=signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*\*= höchst signifikant mit  $p < 0,001$  hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit)**

		kein Rezidiv	Rezidiv	Gesamt
<b>kein Todesfall</b>	Anzahl der Fälle	158	14*	172
	Prozent vom Rezidivstatus	100%	48,3%	92,0%
<b>Todesfälle</b>	Anzahl der Fälle	0***	15***	15
	Prozent vom Rezidivstatus	0%	51,7%	8,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	158	29	187
	Prozent vom Rezidivstatus	100,0%	100,0%	100,0%

#### **4.4 ANALYSE DES REGIONÄREN LYMPHKNOTENBEFALLS ALS PROGNOSEFAKTOR**

##### **4.4.1 REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN LYMPHKNOTENQUOTIENTEN**

Die Fälle mit dem Lymphknotenquotienten von 0 % entsprechen dem bereits erörterten Lymphknotenstatus N0 mit 15 Rezidiven. Die rezidivfreie Überlebensrate beträgt nach 6 Monaten 95,42 %, nach 1 Jahr 93,50 %, nach 2 Jahren 87,14 %, nach 3 Jahren 85,92 % und nach 5 Jahren 82,68 %. Der Mittelwert beträgt 11,2 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 10,3 bis 12,0 Jahren.

Für die Lymphknotenquotient-Kategorie mit  $\leq 25$  % (42 Fälle, 7 Rezidive) ergibt sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 94,59 % nach 6 Monaten, von 88,77 % nach einem Jahr, von 81,29 % nach 2 Jahren und von 76,21 % nach 3 Jahren. Der Mittelwert beträgt 9,8 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 8,0 bis 11,5 Jahren.

Die Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 50$  % (12 Fälle, 6 Rezidive) zeigt eine rezidivfreie Überlebensrate von 91,67 % nach 6 Monaten, von 61,88 % nach einem Jahr, von 49,50 % nach 2 Jahren und von 37,13 % nach 3 Jahren. Danach kommt es zu keiner weiteren Erniedrigung der rezidivfreien Überlebensrate. Der Mittelwert beträgt 2,75 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 1,3 bis 4,25 Jahren.

Die Kategorie mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 75$  % weist nur 2 Fälle insgesamt und kein Rezidivvorkommen auf.

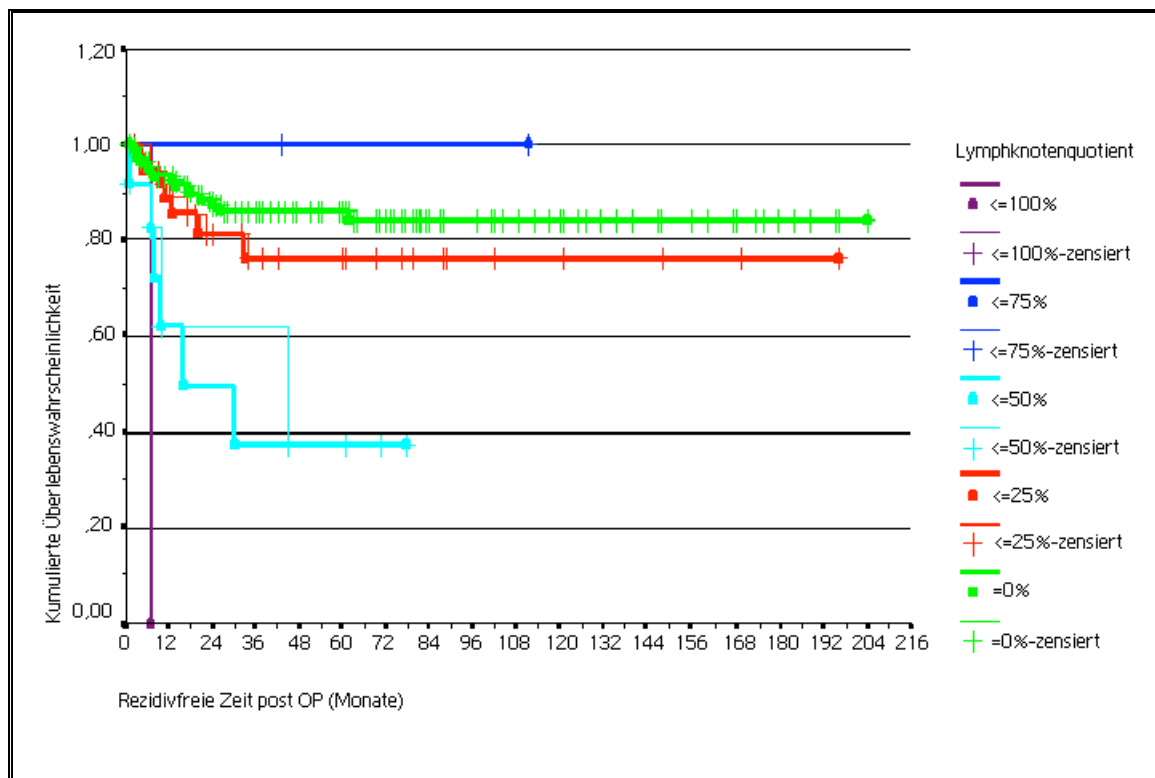
In der letzten Gruppierung mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 100$  % findet sich nur eine Patientin, bei der nach 7 Monaten ein Rezidiv diagnostiziert wurde (s. Abb. 29).

Der Log-Rank-Test ( $p < 0,001$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=11,414$ ,  $p = 0,01$ ) zeigen die Unterschiede der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant an.

Der Spearman-Rho-Test ( $r = 0,192$ ,  $p = 0,009$ , auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant) weist auf eine signifikante, geringe Korrelation zwischen dem Lymphknotenquotienten und dem Rezidivaufkommen hin.

Signifikante Unterschiede des Lymphknotenquotienten zeigen sich im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Gruppen = 0 % und  $\leq 50$  % ( $p < 0,001$ ), = 0 % und  $\leq 100$  % ( $p = 0,008$ ),  $\leq 25$  % und  $\leq 50$  % ( $p = 0,018$ ) sowie  $\leq 25$  % und  $\leq 100$  % ( $p = 0,036$ ).

Diese lassen sich aus den Abweichungen zwischen erwarteten und beobachteten Häufigkeiten in Tabelle 34 erklären.



**Abb. 29: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten**



**Tab. 34: Verteilung des Rezidivstatus auf den prozentualen Lymphknotenquotienten (\*=signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*=signifikant mit  $p < 0,01$  hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit)**

		Lymphknotenquotient					Gesamt
		=0%	≤25%	≤50%	≤75%	≤100%	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	112	35	6**	2	0	155
	Prozent vom Lymphknotenquotient	88,2%	83,3%	50,0%	100%	0%	84,2%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	15	7	6	0	1*	29
	Prozent vom Lymphknotenquotient	11,8%	16,7%	50,0%	0%	100%	15,8%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	127	42	12	2	1	184
	Prozent vom Lymphknotenquotient	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

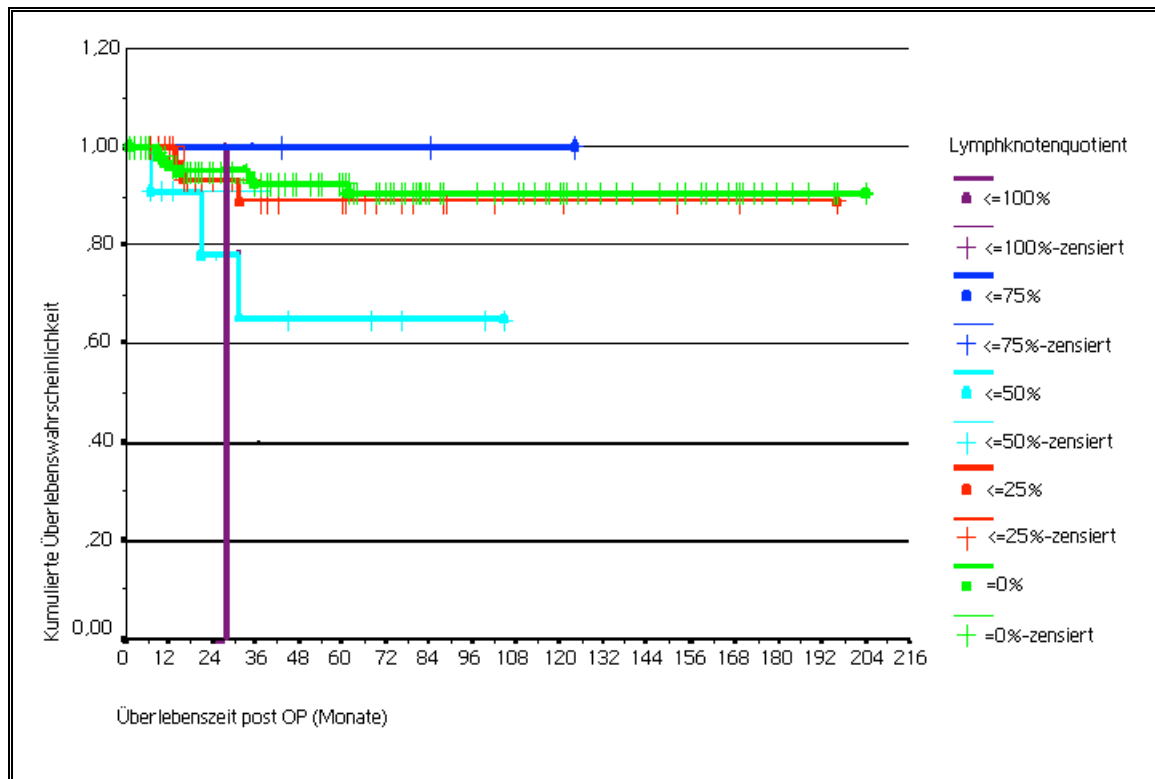
#### 4.4.2 ALLGEMEINE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN LYMPHKNOTENQUOTIENTEN

In der Gruppe mit dem Lymphknotenquotienten von 0 % finden sich 8 Todesfälle. Die Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 6 Monaten 100 %, nach einem Jahr 96,11 %, nach 2 Jahren 95,09 %, nach 3 Jahren 92,59 % und stagniert nach 5 Jahren auf 90,17 %. Der Mittelwert beträgt 10,6 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 11,3 bis 12,7 Jahren. Für die Lymphknotenquotient-Kategorie mit ≤ 25 % (3 Todesfälle) ergibt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100 % nach 6 Monaten sowie nach 1 Jahr, von 92,33 % nach 2 Jahren, von 89,85 % nach 3 Jahren und stagniert dann auf diesem Wert. Der Mittelwert beträgt 11,2 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 9,8 bis 12,4 Jahren. Die Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten ≤ 50 % (3 Todesfälle) zeigt eine Überlebensrate von 100 % nach 6 Monaten, die nach einem Jahr absinkt auf 90,91 %, nach 2 Jahren auf 77,92 % und nach 3 Jahren auf 64,94 %. Der Mittelwert beträgt 4,5 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 3,1 bis 6,0 Jahren. Die Kategorie mit einem Lymphknotenquotienten ≤ 75 % weist nur 2 Fälle insgesamt und keinen Todesfall auf.

In der letzten Gruppierung mit einem Lymphknotenquotienten ≤ 100 % findet sich nur eine Patientin, die nach 26 Monaten post OP verstarb (s. Abb. 30).

Log-Rank-Test ( $p = 0,0017$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=6,808$ ,  $p < 0,009$ ) weisen die

Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant aus.



**Abb. 30: Allgemeine Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten**

Der Spearman-Rho-Test ( $r = 0,121$ ,  $p = 0,080$ ) weist aber auf eine nicht signifikante sehr geringe Korrelation zwischen dem Lymphknotenquotienten und dem Todesaufkommen hin. Die schlechtere Überlebensprognose für die Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 50\%$  lässt sich mit einem deutlich geringeren Anteil an zensierten Fällen, nämlich  $75\%$  im Gegensatz zu  $92,86\%$  bis  $100\%$  in den anderen Kategorien erklären.

#### 4.4.3 REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN PELVINEN LYMPHKNOTEN-QUOTIENTEN

Die Kategorie des pelvinen Lymphknotenquotienten von  $0\%$  weist 15 Rezidivfälle auf. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 6 Monaten  $95,42\%$ , nach einem Jahr  $93,50\%$ , nach 2 Jahren  $87,14\%$ , nach 3 Jahren  $85,92\%$  und nach 5 Jahren  $83,62\%$ . Der Mittelwert beträgt 11,2 Jahre mit einem  $95\%$ igen Konfidenzintervall von 10,3 bis 12,0 Jahren.

Für die Gruppe des pelvinen Lymphknotenquotienten mit  $\leq 25\%$  mit 46 Patientinnen und 8 Rezidivfällen ergibt sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 95,0 % nach 6 Monaten, von 87,13 % nach einem Jahr, von 80,37 % nach 2 Jahren und von 75,90 % nach 3 bzw. 5 Jahren. Nach 16 Jahren beträgt die rezidivfreie Überlebensrate für diese Gruppe noch 74,40 %. Der Mittelwert beträgt 9,7 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 8,0 bis 11,3 Jahren.

Die Kategorie mit einem pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 50\%$  (5 Rezidivfälle von insgesamt 8 Fällen) zeigt eine Überlebensrate von 87,50 % nach 6 Monaten, die nach einem Jahr absinkt auf 38,89 %, nach 2 Jahren auf 19,44 % und nach 8 Jahren auf 18,58 %. Der Mittelwert beträgt 2,1 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 0,5 bis 3,6 Jahren.

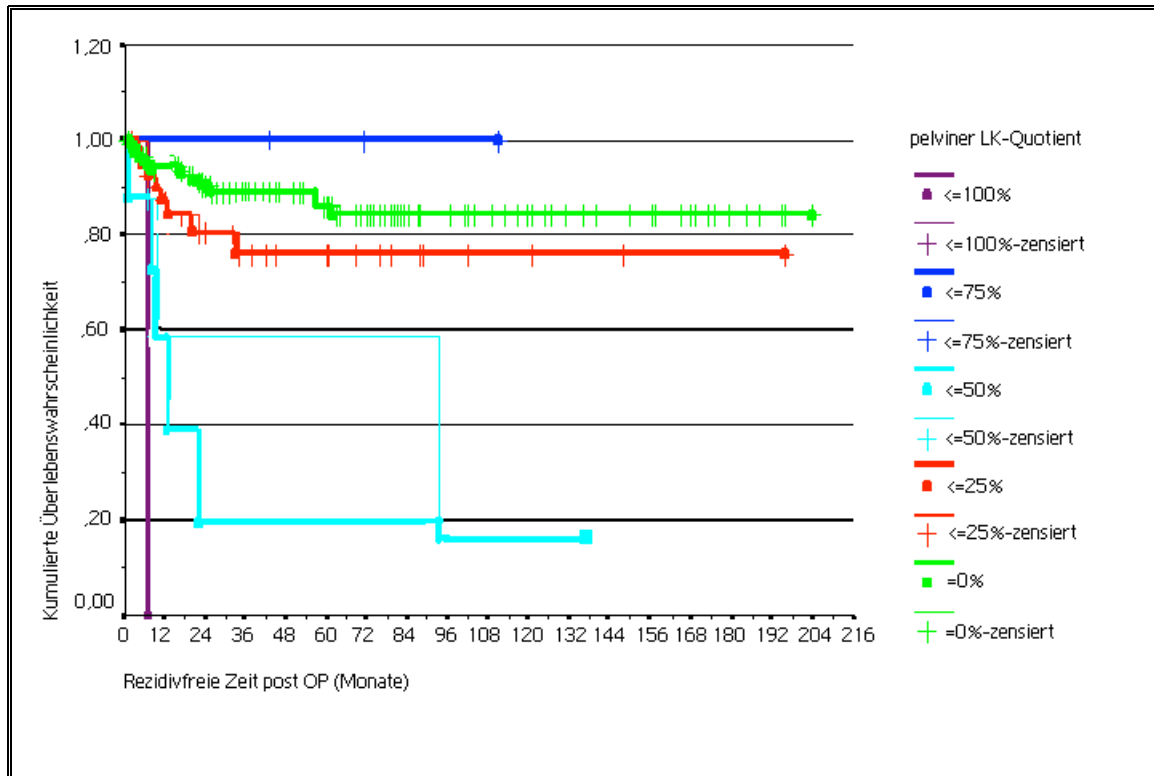
In der Kategorie mit einem pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 75\%$  mit nur 2 Fällen findet sich kein Rezidivaufkommen.

In der Gruppierung mit einem pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 100\%$  gibt es nur eine Patientin, bei der 7 Monate post OP ein Rezidiv diagnostiziert wurde (s. Abb. 31).

Log-Rank-Test ( $p < 0,001$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=11,513$ ,  $p < 0,01$ ) weisen die Unterschiede der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten als signifikant aus.

Die sehr viel schlechtere Überlebensprognose für die Gruppe mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 50\%$  ist aber durch den deutlich geringeren Anteil der zensierten Fälle mit nur 37,50 % gegenüber 82,81 % bis 100 % zu relativieren.

Der Spearman-Rho-Test ( $r = 0,192$ ,  $p = 0,009$  - auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant) weist auf eine signifikante sehr geringe Korrelation zwischen dem pelvinen Lymphknotenquotienten und dem Rezidivaufkommen hin.



**Abb. 31: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenquotienten**

Signifikante Unterschiede zeigen sich im Mann-Whitney-U-Test zwischen den Gruppen = 0 % und  $\leq 50\%$  ( $p < 0,001$ ), = 0 % und  $\leq 100\%$  ( $p = 0,008$ ),  $\leq 25\%$  und  $\leq 50\%$  ( $p = 0,006$ ) sowie  $\leq 25\%$  und  $\leq 100\%$  ( $p = 0,04$ ).

Diese erklären sich aus der signifikanten Häufung der Rezidivfälle in der Gruppe der pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 50\%$  und der signifikanten Häufigkeit in der Gruppierung mit einem pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 100\%$  (s. Tab. 35).

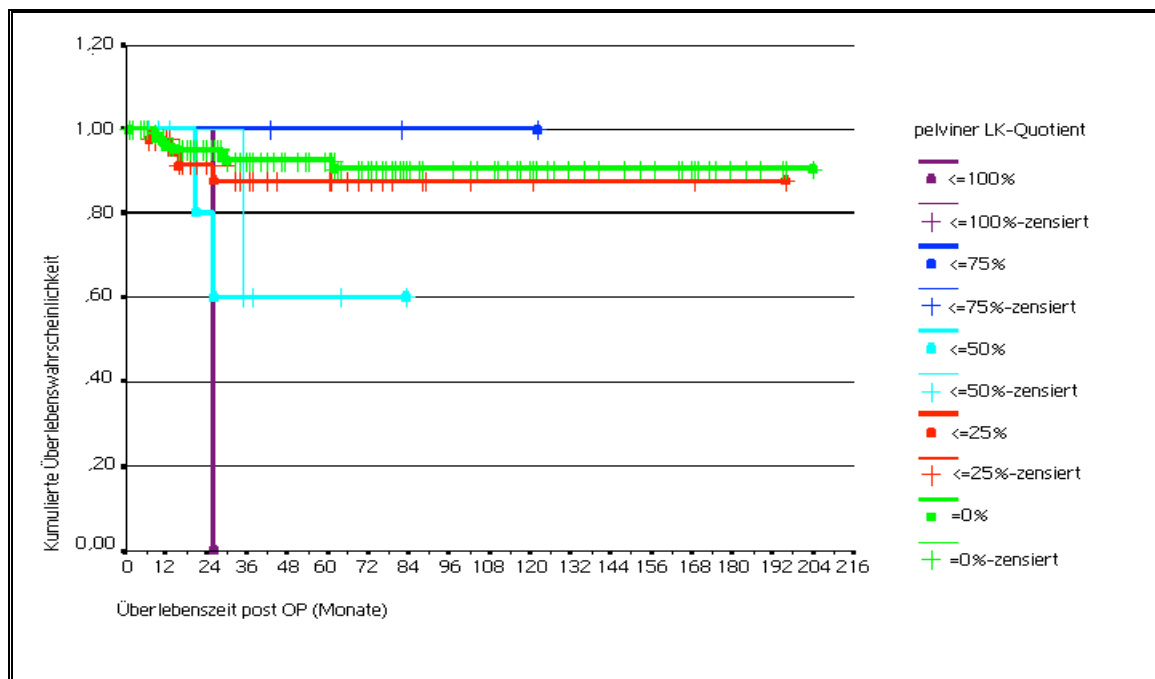
**Tab. 35: Verteilung des Rezidivstatus auf den prozentualen pelvinen Lymphknotenquotienten (\*=signifikant mit  $p < 0,05$ ; \*\*= signifikant mit  $p < 0,001$  hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit)**

		pelviner Lymphknotenquotient					Gesamt
		=0%	$\leq 25\%$	$\leq 50\%$	$\leq 75\%$	$\leq 100\%$	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	112	38	3	2	0	155
	Prozent vom Lymphknotenquotient	88,2%	82,6%	37,5%	100%	0%	84,2%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	15	8	5***	0	1*	29
	Prozent vom Lymphknotenquotient	11,8%	17,4%	62,5%	0%	100%	15,8%

<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	127	46	8	2	1	184
	Prozent vom Lymphknotenquotient	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.4.4 ALLGEMEINE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN PELVINEN LYMPHKNOTEN-QUOTIENTEN

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die Gruppierungen des pelvinen Lymphknotenquotienten zeigt Abbildung 32:



**Abb. 32: Allgemeine Überlebenszeit in Abhängigkeit vom pelvinen Lymphknotenquotienten**

Für die Patientinnen mit einem pelvinen Lymphknotenquotienten von 0 % ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine Überlebensrate von 100 %, nach einem Jahr von 96,11 %, nach 2 Jahren von 95,09 %, nach 3 Jahren von 94,59 % und nach 5 Jahren 93,42 %. Der Mittelwert beträgt 12 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 11,3 bis 12,7 Jahren.

In der Gruppe der pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 25$  % beträgt die Überlebensrate nach 6 Monaten ebenfalls 100 %, nach einem Jahr 97,50 %, nach 2 Jahren 91,41 % und nach 3 Jahren 87,43 %. Dieser stagniert bis zum Beobachtungsendpunkt mit 16,34 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 11 Jahren mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 9,7 bis 12,3

Jahren.

Für die Kategorie der pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 50\%$  zeigt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von  $100\%$  sowohl nach 6 Monaten als auch nach einem Jahr, von  $80,0\%$  nach 2 Jahren und von  $60,0\%$  nach 3 bzw. 5 Jahren. Der Mittelwert beträgt 4,2 Jahre mit einem  $95\%$ igen Konfidenzintervall von 2,6 bis 5,8 Jahren.

In der Gruppierung der pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 75\%$  gab es im Beobachtungszeitraum von 86 Monaten (7,2 Jahren) keinen Todesfall.

Einen pelvinen Lymphknotenquotienten  $\leq 100\%$  hatte nur eine Patientin, die 26 Monate (2,2 Jahre) post OP verstarb.

Der Log-Rank-Test mit  $p = 0,0046$  und die Cox-Regression mit  $\chi^2=5,884$  und  $p = 0,015$  weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Untergruppen des pelvinen Lymphknotenquotienten und der Überlebenswahrscheinlichkeit hin.

Die Überprüfung einer Korrelation zwischen pelvinem Lymphknotenquotienten und Todesfällen mittels Spearman-Rho-Test ergibt mit  $r = 0,123$  und  $p = 0,097$  aber keine signifikante Wechselbeziehung.

#### **4.4.5 REZIDIVFREIE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN PARAAORTALEN LYMPHKNOTENQUOTIENTEN**

Im Kollektiv der 25 Patientinnen, bei denen eine paraaortale Lymphonodektomie vorgenommen wurde, finden sich 11 Rezidivfälle. Allerdings weisen 9 dieser Rezidivvorkommen keinen paraaortalen Lymphknotenbefall auf und hiervon 5 auch keine positiven pelvinen Lymphknoten (s. Tab. 36). Die beiden anderen Rezidivfälle weisen folgende Lymphknotenparameter auf:

Fall 1 hat einen paraaortalen Lymphknotenquotienten von  $50\%$  mit 2 entnommenen und einem befallenen Lymphknoten und einen pelvinen Lymphknotenquotienten von  $42\%$  (24/10).

Bei Fall 2 beträgt der paraaortale Lymphknotenquotient  $67\%$  (12 Lymphknoten wurden entnommen, 8 davon waren befallen) und der pelvine Lymphknotenquotient  $28\%$  (25/7).

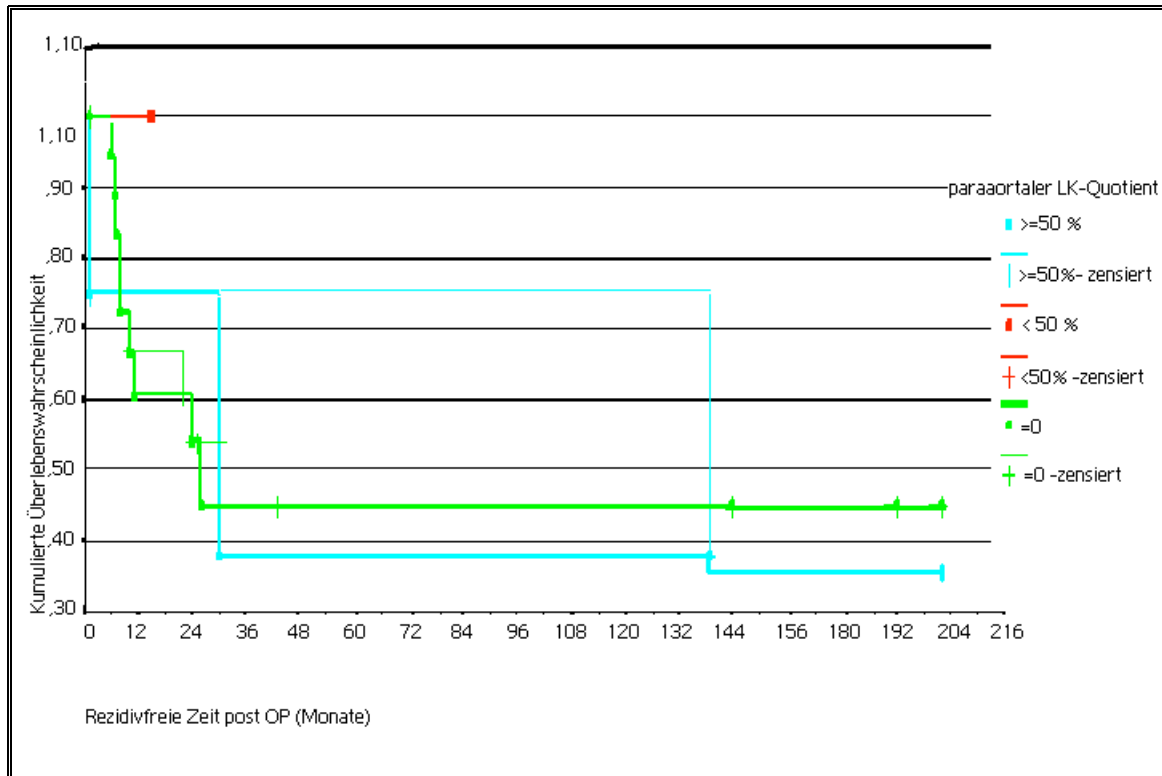
**Tab. 36: Verteilung des Rezidivstatus auf den prozentualen paraaortalen Lymphknotenquotienten (ohne signifikante Abweichungen von der erwarteten Häufigkeit)**

		paraaortaler Lymphknotenquotient						Gesamt
		0%	33%	38%	50%	60%	67%	
<b>kein Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	10	1	1	1	1	0	14
	Prozent vom Lymphknotenquotient	52,6%	100%	100%	50%	100%	0%	56,0%
<b>Rezidiv</b>	Anzahl der Fälle	9	0	0	1	0	1	11
	Prozent vom Lymphknotenquotient	47,4%	0%	0%	50%	0%	100%	44,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl der Fälle	19	1	1	2	1	1	25
	Prozent vom Lymphknotenquotient	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

In der Gruppe mit einem paraaortalen Lymphknotenquotienten von 0 % sind 9 Rezidivfälle vorhanden. Die rezidivfreie Überlebensrate beträgt nach 6 Monaten 94,44 %, nach 1 Jahr 60,61 %, nach 2 Jahren 53,87 %, nach 3 Jahren 44,89 % und nach 5 Jahren 43,65 %. Der Mittelwert liegt bei 3,3 Jahren mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 2,1 bis 4,5 Jahren.

In der Kategorie der paraaortalen Lymphknotenquotienten < 50 % traten keine Rezidive auf.

Die Gruppierung der paraaortalen Lymphknotenquotienten > 50 % weist 2 Rezidivvorkommen auf und eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 75 % nach 6 Monaten sowie gleichbleibend auch nach einem Jahr und von 37,50 % nach 2 Jahren (s. Abb. 33).



**Abb. 33: Rezidivfreie Überlebenszeit in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenquotienten**

Log-Rank-Test ( $p = 0,8617$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=0,008$ ,  $p = 0,930$ ) zeigen die Unterschiede der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten als nicht signifikant an. Nach dem Spearman-Rho-Test ( $r = 0,090$ ,  $p = 0,669$ ) besteht auch keine signifikante Korrelation zwischen dem paraaortalen Lymphknotenquotienten und dem Rezidivrisiko.

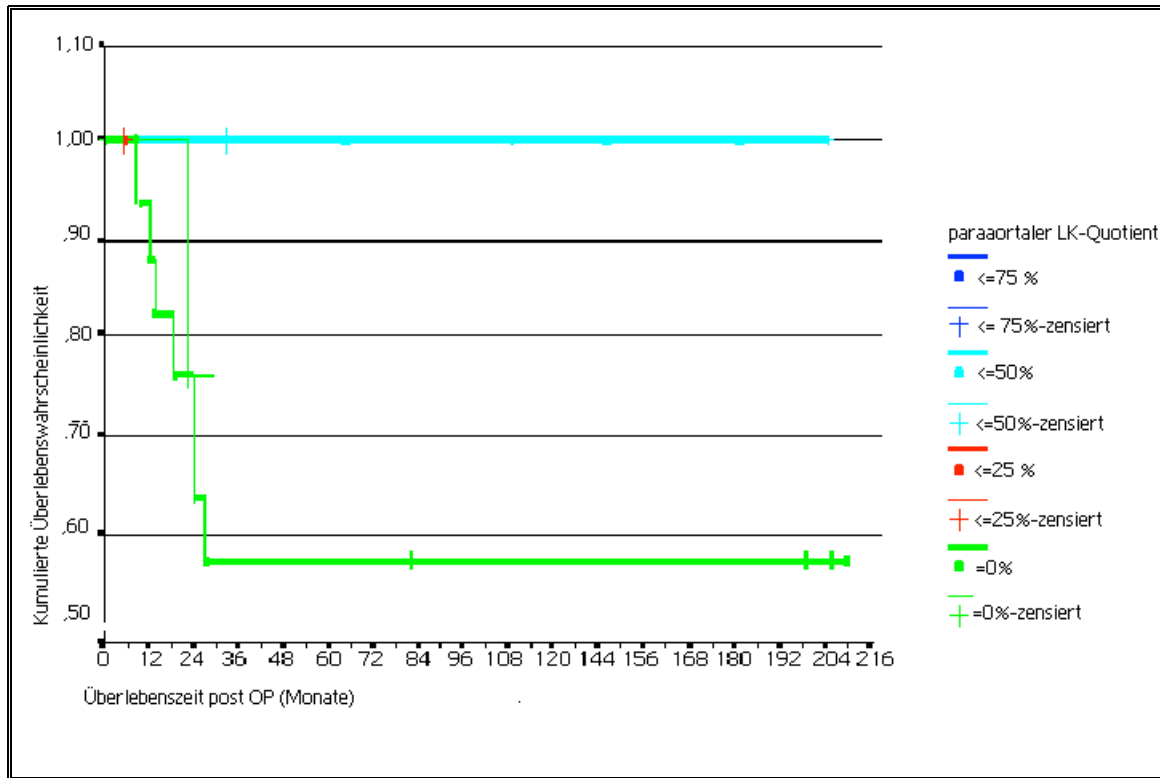
#### 4.4.6 ALLGEMEINE ÜBERLEBENSZEITEN FÜR DEN PARAAORTALEN LYMPHKNOTENQUOTIENTEN

Eine statistische Berechnung der allgemeinen Überlebensrate läßt sich nur für die Patientinnen mit einem paraaortalen Lymphknotenquotienten von 0 % durchführen. Sie liegt nach 6 Monaten noch bei 100 % und reduziert sich nach einem Jahr auf 94,12 %, nach 2 Jahren auf 76,47 %, nach 3 Jahren auf 57,35 % und stagniert nach 5 Jahren auf einem Wert von 56,75 %.

Der Mittelwert liegt bei 4,3 Jahren mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 3,2 bis 5,3 Jahren.

In den beiden anderen Gruppierungen traten keine Todesfälle auf (s. Abb. 34).





**Abb. 34: Allgemeine Überlebenszeit in Abhängigkeit vom paraaortalen Lymphknotenquotienten**

Somit konnten im Log-Rank-Test und mit der Cox-Regression ebenfalls keine Werte ermittelt werden.

Der Spearman-Rho-Test zeigt mit  $r = 0,349$  und  $p = 0,87$  einen geringen Zusammenhang zwischen dem paraaortalen Lymphknotenquotienten und dem Letalitätsrisiko auf, der statistisch nicht signifikant ist.

#### **4.5 KORRELATION ZWISCHEN REGIONÄREM LYMPHKNOTENBEFALL UND ALTER, TUMORTYP, GRADING, TUMORDURCHMESSER UND TUMOR-STADIUM**

Nach der differenzierten Betrachtung, inwieweit der regionäre Lymphknotenbefall im Zusammenhang steht mit Rezidivbildung und einer Reduktion der rezidivfreien Überlebensrate sowie mit dem Letalitätsrisiko, soll nun noch der Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus mit den Parametern Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser und Tumorstadium untersucht werden. Zudem wird die bereits berechnete, sehr geringe signifikante Korrelation mit dem Rezidivaufkommen überprüft. Das Ergebnis der Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho-Test zeigt Tabelle 37:

**Tab.37: Korrelation zwischen Lymphknotenstatus und Alter, Tumortyp, Grading, Tumordurchmesser und Tumorstadium (\* = Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. \*\*= Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.)**

		Alter bei OP	Tumortyp	Grading	Mittlerer Tumordurchmesser	Tumorstadium	Rezidivstatus
<b>Lymphknotenstatus</b>	Korrelationskoeffizient (r)	0,136	0,047	0,218(**)	0,355(**)	0,423(**)	0,162(*)
	Signifikanz (2-seitig) (p)	0,067	0,528	0,003	0,000	0,000	0,0028
	Anzahl der Fälle	184	184	184	181	184	184

Im Folgenden ist zu untersuchen, ob für die signifikanten Korrelationen tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zum Lymphknotenstatus gegeben ist oder ob sie aus Korrelationen mit anderen Faktoren resultieren und hier eine sogenannte "Scheinkorrelation" verursachen.

Der Lymphknotenstatus weist eine höchst signifikante Korrelation zum Tumorstadium und zum mittleren Tumordurchmesser auf. Bei Durchführung der partiellen Korrelationsanalysen zeigt sich, daß zwischen dem mittleren Tumordurchmesser und dem Tumorstatus ebenfalls eine signifikante mittlere Korrelation ( $r = 0,620$  mit  $p < 0,001$  auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant) besteht. Hierdurch ergibt sich eine gegenseitige Korrelationsbeeinflussung, die aus den veränderten Werten der partiell berechneten Korrelationen in Tabelle 38 deutlich werden:

**Tab.38: Partielle Korrelationen zwischen Lymphknotenstatus, Tumorstatus und mittlerem Tumordurchmesser**

partielle Korrelationen	Lymphknotenstatus u. Tumorstatus	Lymphknotenstatus u. mittlerer Tumordurchmesser	Tumorstatus u. mittlerer Tumordurchmesser
Korrelationskoeffizient (r)	0,2751	0,1390	0,5457
Signifikanz (2-seitig auf dem Niveau von 0,01)	0,000	0,063	0,000

Das Ergebnis zeigt, daß hier der Tumorstatus eine Störvariable darstellt, nach deren Ausschluß keine signifikante Korrelation mehr zwischen mittlerem Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus besteht. Da auch das Grading ( $r = 0,271$  mit  $p < 0,001$  auf dem Niveau von 0,01 zweiseitig signifikant) gering ist, aber höchst signifikant mit dem Tumorstatus korreliert, ergibt sich durch die partielle Korrelationsberechnung nach Ausschluß des Tumorstatus ebenfalls keine signifikante Korrelation mehr zwischen Grading und Lymphknotenstatus ( $r = 0,1113$  mit  $p = 0,133$ ; zweiseitiges Signifikanzniveau bei 0,01). Die signifikanten Zusammenhänge der bereits erfolgten Korrelationsprüfungen für das Rezidivrisiko sind zur Veranschaulichung in Tabelle 39 zusammengefaßt:

**Tab.39: Signifikante Korrelationen zwischen Rezidivstatus und den Parametern Grading, Tumordurchmesser, Tumorstadium und Lymphknotenstatus (\* = Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. \*\*= Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.)**

		Grading	Mittlerer Tumordurchmesser	Tumorstadium	Lymphknotenstatus	Lymphknotenquotient
<b>Rezidiv-status</b>	Korrelationskoeffizient (r)	0,271(**)	0,222(**)	0,198(**)	0,162 (*)	0,179(*)
	Signifikanz (2-seitig) (p)	0,000	0,002	0,007	0,028	0,015
	Anzahl der Fälle	187	184	187	184	184

Eine partielle Korrelationsberechnung zwischen Rezidivaufkommen und Lymphknotenstatus, die jeweils die drei anderen Parameter Grading, mittlerem Tumordurchmesser und Tumorstatus ausschließt, ergibt keine signifikante Korrelation mehr zwischen Rezidivstatus und Lymphknotenbefall.

Eine Analyse der partiellen Korrelation zwischen Rezidivvorkommen und Lymphknotenquotient hingegen ergibt nach Ausschluß der obigen drei Parameter eine bestehende geringe Korrelation, die sich auf dem Niveau von 0,01 als zweiseitig signifikant erweist.

Der Lymphknotenquotient steht also in direkten Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko.

## 4.6 WEITERE PROGNOSEFAKTORANALYSEN

Eine Überprüfung der bisherigen prognoserelevanten Ergebnisse soll unterscheiden zwischen direkt bestehenden signifikanten Korrelationen und Signifikanzen für die Prognose, die nur durch die Zusammenhänge mit den anderen Faktoren gegeben sind.

### 4.6.1 ÜBERLEBENS PROGNOSE

Die bisher errechneten signifikanten Korrelationen zur Letalität sind in Tabelle 40 zusammengefasst.

**Tab.40: Signifikante Korrelationen zwischen Todesfällen und den Parametern Grading, Tumordurchmesser, Tumorstadium und Rezidivstatus (\* = Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant. \*\*= Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.)**

		Grading	Mittlerer Tumordurchmesser	Rezidivstatus
<b>Letalität</b>	Korrelationskoeffizient (r)	0,242(**)	0,152(*)	0,689 (**)
	Signifikanz (2-seitig) (p)	0,001	0,039	0,000
	Anzahl der Fälle	187	184	187

Eine partielle Korrelationsprüfung erbringt nur zwischen Todes- und Rezidivaufkommen einen bleibenden sehr signifikanten Zusammenhang.

Die binäre logistische Regressionsanalyse ermittelt ebenfalls nur den Rezidivstatus als signifikante Variable für eine Überlebensprognose, mit  $p < 0,001$  signifikant und mit einer Treffergenauigkeit von 92,3 %. Die Parameter Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser, Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Lymphknotenquotienten erwiesen sich hingegen nicht als signifikante direkte Prädiktivfaktoren.

### 4.6.2 REZIDIVPROGNOSE

Da sich der Rezidivstatus als einziger direkter Prädiktivfaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit herausgestellt hat, wird im Folgenden nun analysiert, welche Faktoren wiederum eine Rezidiventwicklung beeinflussen.

Die binäre Regressionsanalyse für die Variablen Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser, Tumorstadium und Lymphknotenstatus ergibt zwei signifikante Variablen zur Vorhersage des Rezidivstatus: Das Grading ( $p = 0,001$ ) und den Lymphknotenquotienten ( $p = 0,008$ ), mit einer korrekten Prognosewahrscheinlichkeit von 84 % für das Grading allein und einer Verbesserung auf 84,5 % durch die Hinzunahme des Lymphknotenquotienten.

#### **4.6.3 REZIDIVPROGNOSEFAKTOREN GRADING UND LYMPHKNOTEN-QUOTIENTEN**

In der Gruppe der Tumore mit Gradingstufe 1 fanden sich keine Rezidivfälle.

Für die Kategorie der Gradingstufe 2 ergaben sich 9 Rezidivvorkommen. Die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei einer Kombination mit einem Lymphknotenquotienten von 0 % (3 Rezidivfälle) beträgt nach einem Jahr noch 100 %, nach 2 Jahren 97,73 %, nach 3 Jahren 94,94 % und nach 5 Jahren 90,62 %. Der Mittelwert beträgt 12,1 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 11,2 bis 13,1 Jahren.

Für die Kombination mit der Lymphknotenquotient-Kategorie  $\leq 25$  % (3 Rezidivfälle) ergibt sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 88,89 % nach 6 Monaten sowie nach einem Jahr von 80,0 % nach 2,5 Jahren und stagniert auf diesem Wert bis zum Erreichen des Endpunktes. Der Mittelwert beträgt 10,2 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 7,9 bis 12,4 Jahren.

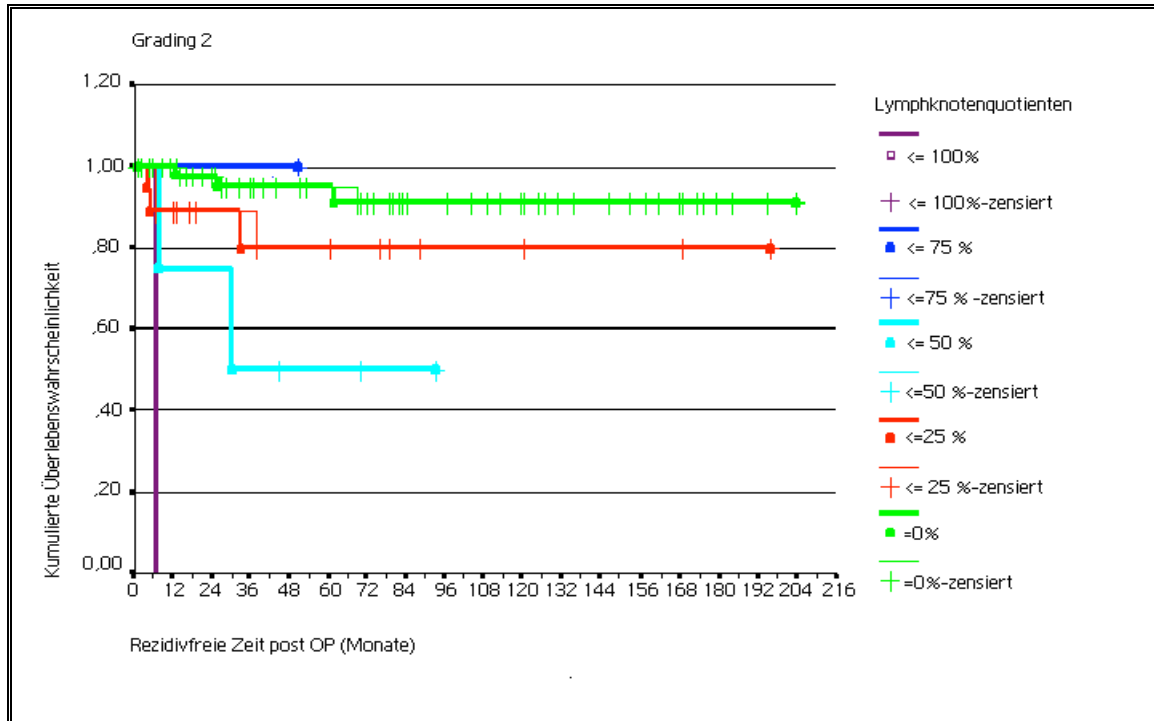
Die Gruppenverknüpfung mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 50$  % (2 Rezidivfälle) zeigt eine rezidivfreie Überlebensrate von 100 % nach 6 Monaten, die nach einem Jahr absinkt auf 75 % und nach 2,5 Jahren auf 50 %. Hiernach kam es zu keinem erneuten Absinken. Der Mittelwert beträgt 3,6 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 1,5 bis 5,8 Jahren.

Die Kombination mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 75$  % weist nur einen Fall auf, der kein Rezidiv ausbildete.

In der letzten Gruppenverknüpfung mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 100$  % findet sich nur eine Patientin, bei der nach 7 Monaten ein Rezidiv diagnostiziert wurde.

Auch der Verlauf der Kurven für das rezidivfreie Überleben in Bezug auf das Grading in Abbildung 35 zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Differenzierungskategorien des Lymphknotenquotienten. Der Log-Rank-Test weist diese mit  $p < 0,0001$  als signifikant aus

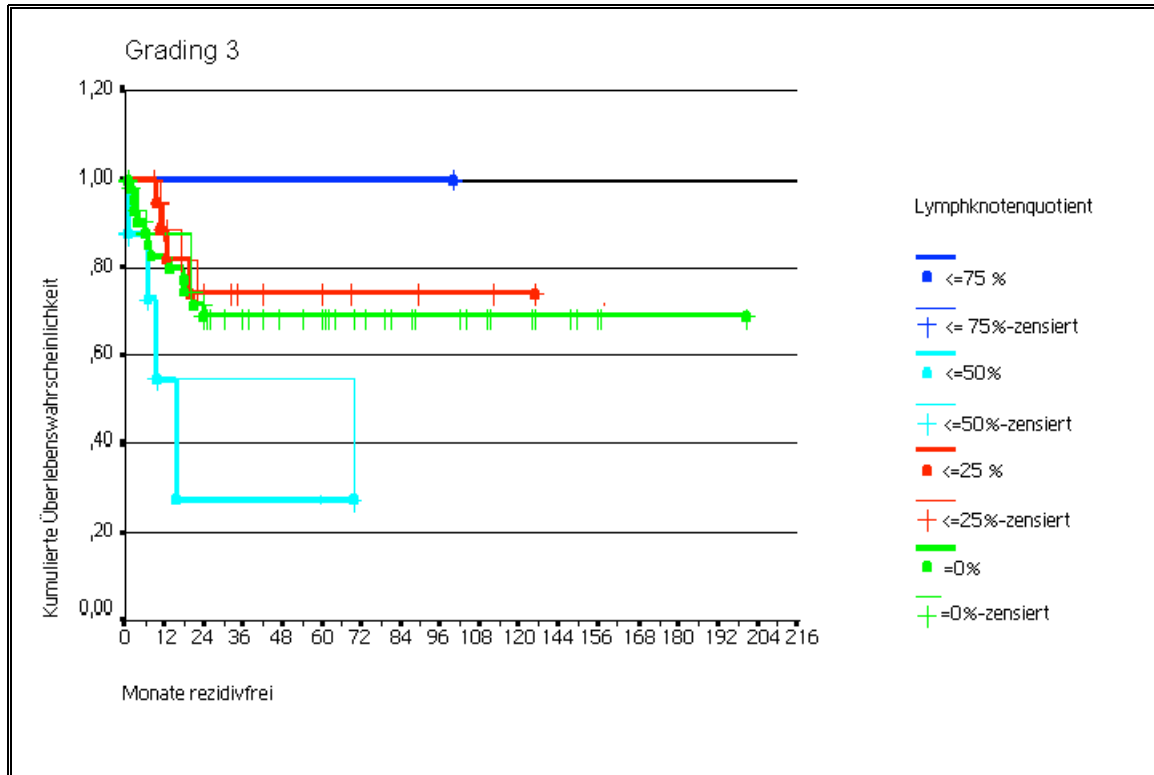
und wird durch die Cox-Regression  $\chi^2=12,501$  mit  $p < 0,001$  bestätigt.



**Abb. 35: Rezidivfreie Überlebenszeit für Tumore der Gradingstufe 2 in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten**

In der Gruppe der Tumore mit Gradingstufe 3 fanden sich 20 Rezidivfälle. Für die Kombination mit einem Lymphknotenquotienten von 0 % (12 Rezidivfälle) ergibt sich statistisch nach 6 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 87,65 %, nach einem Jahr von 79,69 % und nach 2 Jahren von 68,75 %. Dann stagniert der Wert bis zum Erreichen des Kontaktpunktes mit 16,2 Jahren. Der Mittelwert beträgt 8,3 Jahre mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 6,8 bis 9,9 Jahren. In der Gruppenverknüpfung mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 25$  % (4 Rezidivfälle) beträgt die rezidivfreie Überlebensrate nach 6 Monaten 100 %, nach einem Jahr 88,54 % und nach 2 bzw. 5 Jahren 74,30 %. Der Mittelwert liegt bei 6,6 Jahren mit einem 95 %igen Konfidenzintervall von 5 bis 8,3 Jahren. Für die Kombination mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 50$  % (4 Rezidivfälle) zeigt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 72,92 % nach 6 Monaten und von 27,34 % nach einem Jahr. Hiernach kam es zu keinem weiteren Rezidiv und der Wert stagnierte auf 27,34 % bis zum 8. Jahr. Der Mittelwert beträgt 2 Jahre mit einem 95 %igen

Konfidenzintervall von 0,25 bis 3,75 Jahren. Die Kombination mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 75\%$  weist nur einen Fall auf, der kein Rezidiv ausbildete und in der Gruppenverknüpfung mit einem Lymphknotenquotienten  $\leq 100\%$  findet sich keine Patientin (s. Abb. 36).



**Abb. 36: Rezidivfreie Überlebenszeit für Tumore der Gradingstufe 3 in Abhängigkeit vom Lymphknotenquotienten**

Log-Rank-Test ( $p = 0,0764$ ) und Cox-Regression ( $\chi^2=0,612$ ,  $p = 0,434$ ) weisen die Unterschiede der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten statistisch als nicht signifikant aus.

Daraus ergibt sich, daß bei Vorliegen eines Zervixkarzinoms der Gradingstufe 2 der Lymphknotenquotient durchaus als weiterer Prädiktor gelten kann, für Tumore der Gradingstufe 3 aber nicht von Bedeutung ist.

## 5. DISKUSSION

Die gewonnenen Ergebnisse stellen eine Auswertung retrospektiv erhobener Daten von 187 Patientinnen dar, die in der Zeit vom 01.02.1989 bis 31.01.1998 an der Frauenklinik

der Charité Berlin /Campus Virchow Klinikum aufgrund eines Karzinoms der Cervix uteri primär operiert wurden.

Die Untersuchung stand vor allem unter dem Aspekt des operativen Modus und des postoperativen Outcomes der Patientinnen. Sie stellt eine Qualitätskontrolle der eigenen Überlebens-, Rezidiv- und Nebenwirkungsraten im Vergleich zur Literatur dar.

Es sei darauf hingewiesen, daß die vorliegende retrospektive Untersuchung in Bezug auf ihre Aussagekraft dahingehend eingeschränkt zu beurteilen ist, daß die Erstellung von Anamnese, Diagnostik, Therapie und Nachbetreuung von einer Vielzahl unterschiedlicher Ärzte vorgenommen wurde. Jedoch wurden versucht, diese Störgrößen durch die Auswertung möglichst objektiver Kriterien, wie z.B. operativ gesichertes Rezidivaufkommen, gering zu halten.

Es gilt weiterhin zu berücksichtigen, daß die einzelnen Gruppen bezüglich ihrer Fallzahlen differieren und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

## **5.1 PATIENTENGUT UND ANAMNESTISCHE DATEN**

Das Zervixkarzinom gilt vorwiegend als ein Karzinom der älteren und alten Frau in der Postmenopause mit einem Hauptaltersgipfel zwischen 60 und 64 Jahren und einem niedrigeren Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren [ 24 ]. Dies kann nur teilweise mit der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung gebracht werden. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung der in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen liegt bei 45 Jahren. Ursächlich hierfür ist in der Stadienbeschränkung FIGO Ia2 bis IIb. So scheinen die höhergradigen FIGO-Stadien auch im höheren Alter aufzutreten. In der vorliegenden Studie verschiebt sich der Altersgipfel somit zu den jüngeren Altersgruppen bei insgesamt allgemeiner Normalverteilung. Er liegt hier zwischen 40 bis 44 sowie zwischen 50 bis 54 Jahren. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Pfeleiderer et al., die mit steigendem FIGO-Stadium eine Zunahme des Durchschnittsalters der Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom beschreiben [ 78 ].

Auch liegt das mediane Erkrankungsalter etwas unterhalb des im Annual Report der FIGO [ 7 ] angegebenen Mittelwertes für die FIGO-I-Patientinnen mit 44,4 bis 49 Jahren und für die FIGO-II-Patientinnen mit 53,8 bis 55,8 Jahren. Die geringfügigen Abweichungen in unserem Kollektiv von den im Annual Report angegebenen Durchschnittsaltern könnte mit



den geringen Fallzahlen (45 bis 49 Jahre N = 30 und 50 bis 54 Jahre N = 35) in dieser Gruppe in Zusammenhang stehen.

Die histologische Verteilung entsprechen mit 82,9 % Plattenepithelkarzinomen, 15 % Adenokarzinomen und 2,1 % sonstigen Karzinomen den veröffentlichten Verteilungen [ 8, 24 ].

Im Grading zeigt sich bei beiden Karzinomhaupttypen ein Überwiegen der G2-Tumoren bei deutlich geringerem Anteil der gut differenzierten G1-Tumoren. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Engel, Schubert-Fritschle [ 28 ], sowie von Cohn [ 18 ].

Differente Verteilung zeigte sich in Bezug auf die Studie von Morice et al., die 421 Patientinnen untersuchten und eine geringe Mehrzahl der G1-Tumoren, gefolgt von G2 und G3-Tumoren aufweisen [ 70 ].

Ursächlich hierfür könnten die unterschiedlichen Patientinnenzahlen der genannten Untersuchungen sein und die Tatsache, daß in der vorliegenden Untersuchung lediglich die Stadien Ib und II betrachtet wurden.

Sieht man auf das Tumolvolumen der Patientinnen unserer Studie, so zeigt sich zwar, daß insgesamt keine Normalverteilung vorliegt, jedoch wird im Trend deutlich, daß mit zunehmender Tumorgröße die Patientinnenzahl deutlich sinkt. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ab einem Volumen ab 20 ml der Tumor gut bimanuell tastbar wird und daß die Patientinnen mit einem Tumolvolumen über 40 ml wiederum denen entsprechen, die nicht oder verspätet über die präventive Krebsvorsorge auffällig geworden sind bzw. bei klinischen Zeichen den Arzt konsultierten. Auch trat eine zusätzliche Selektion durch den Ausschluß der fortgeschrittenen, großen Tumoren aus der Operationsmodalität auf, so wurden diese der primären Radiatio zugeführt.

Die Stadien-Verteilung stellte sich wie folgt dar:

124 (66,3 %) Patientinnen befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im klinischen Stadium IA/B der Erkrankung. Vergleichbare Auswertungen berichten von 42,99 % [ 30 ] und 52,7 % [ 45, 49 ].

Dem Stadium II konnten 63 Patientinnen (33,7 %) der eigenen Untersuchung, 32,4 % aus der FIGO Datenbank [ 30 ], 23,7 % nach Jones et al. und 34,9 % der Patientinnen aus dem Tumorzentrum München zugeordnet werden.

## **5.2 DISKUSSION DER ALLGEMEINEN ÜBERLEBENSZEIT**

Die Gesamtleblichkeit aller in der Studie erfassten Patientinnen bis zum Ende der Datenerfassung betrug 10 % (20 Fälle). Nach 6 Monaten lebten 100 % aller Patientinnen, nach 1 Jahr 97 %, nach 2 Jahren 94 %, nach 3 Jahren 90 % und nach 5 Jahren noch 89 %. Im Vergleich mit den im Annual Report von 1996 bis 1998 veröffentlichten Daten, die von einem 3-Jahres-Überleben von 76,1 % ausgehen, liegt das entsprechende Überleben in der vorliegenden Untersuchung deutlich über diesem Wert [ 6 ]. Die im Annual Report veröffentlichten Studien beinhalten jedoch alle Stadien, einschließlich FIGO III und IV. Klammert man diese Stadien aus, verbleibt im prognostisch ungünstigsten Stadium IIB immer noch ein 3-Jahres-Überleben von 70,8 %. Ab 1993 postuliert der FIGO-Annual Report eine Verbesserung der Überlebensraten durch verbesserte Therapien, wie effektivere Chemotherapeutika [ 10 ].

Engel et al. beschreiben weiter eine Verbesserung der allgemeinen Überlebenszeit von 5 % aufgrund des Rückganges der Stadien FIGO IIA, IIB und III und demgegenüber der deutlichen Zunahme von FIGO IA und FIGO IB ohne Änderung des therapeutischen Managements [ 28 ]. Ob die Abweichung der Überlebensraten mit unterschiedlichen Inanspruchnahmen von Vorsorgeuntersuchungen (Früherkennungseffekt) oder unterschiedlichen Therapieregimen erklärbar sind, müßte Gegenstand einer eigenen Untersuchung sein.

## **5.3 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES ERKRANKUNGSALTER AUF DAS ÜBERLEBEN**

Die Betrachtung der Überlebensrate für die vier Altersklassen zeigt zwar für die Alterskategorie der 30- bis 39-Jährigen eine deutlich geringere Überlebenswahrscheinlichkeit. Allerdings liegt hier mit 87 % auch der kleinste Anteil der zensierten Fälle vor (< 30 J. = 100 %, 40 bis 59 J. = 93 % und 60 bis 85 J. = 95 %). Es ergibt sich keine statistische Signifikanz für einen Einfluß des Alters auf die

Überlebensrate.

In der Literatur ist das Lebensalter als prognostisch relevanter Faktor umstritten:

So konnten Horn et al. [ 43 ] in ihrer Studie an insgesamt 613 behandelten Patientinnen keinen Unterschied der verschiedenen Altersgruppen in Hinblick auf das Rezidiv - und das 5 – Jahres-Überleben nachweisen.

Ähnliche Ergebnisse lagen bei Vavra et al. [ 99 ] und Monk et al. [ 69 ] vor. Dagegen zeigte Rutledge et al. und Meanwell et al. [ 63, 83 ], daß bei niedrigen Tumorstadien junge Patientinnen länger überlebten als ältere.

#### **5.4 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES TUMORVOLUMENS AUF DAS ÜBERLEBEN**

Zwar ließ sich in der vorliegenden Untersuchung ein signifikanter Einfluß des mittleren Tumordurchmessers auf die Rezidivrate nachweisen, jedoch nicht eindeutig in Hinblick auf das Überleben.

Es läßt sich die Tendenz erkennen, daß sich analog zum Rezidivaufkommen mit zunehmenden Tumorumfängen auch die Überlebensrate verschlechtert. Vor allem stellt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Tumorumfängen 2 cm versus 4 cm, sowie 2 cm versus 6 cm dar.

Die Tumorumfänge als Prädiktivfaktor für den Verlauf ist zwar anzunehmen, eine entsprechende Signifikanz liegt jedoch nicht vor, was an der zu geringen Fallzahl in den einzelnen Gruppen liegen mag.

So weist die Gruppe mit dem größten, mittleren Tumordurchmesser beispielsweise nur 4 Fälle auf. Das führt dazu, daß der Median, also der Zeitpunkt, an dem in 50 % aller Fälle ein Rezidiv eingetreten ist, bereits nach 24 Monaten erreicht ist. Auch zeigt sich in der Gruppierung des kleinsten Tumordurchmessers wiederum ein hoher Anteil von 96,5 % an zensierten Fällen.

Jedoch zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Untergruppen Tumorumfänge 2 cm versus 4 cm, sowie 2 cm versus 6 cm.

Einen signifikanten Unterschied in Rezidiv- und Überlebensraten zwischen dem Tumorumfängen < 4 cm und > 4 cm konnten durch zahlreiche Studien belegt werden [ 31, 41, 46, 55, 80, 92, 101 ].

## **5.5 DISKUSSION DES EINFLUSSES DER HISTOLOGIE AUF DAS ÜBERLEBEN**

Der histologische Tumortyp ergab im vorliegenden „Berliner Kollektiv“ keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben. In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten überlebten beim Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom nach 6 Monaten jeweils 100 %, nach 1 Jahr 98 % vs 92 %, nach 2 Jahren 94 % vs 87 %, nach 3 Jahren 90 % vs 87 % und nach 10 Jahren 90 % vs. 84%. Zu diesen Ergebnissen kommen auch andere Autoren [ 17, 43, 58 ].

Dem widersprechen jedoch die Resultate von Eifel et al., Fyles et al. sowie Inoue et al. [ 27, 34, 45 ].

Bei genauerer Betrachtung dieser Studien zeigt sich jedoch, daß hier oft nicht nach dem Therapiemodus differenziert wurde. So wurden z. B. auch nur primär bestrahlte Pat. in diesen Studien eingeschlossen.

## **5.6 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES GRADINGS AUF DAS ÜBERLEBEN**

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den G1 und G2 Tumoren gegenüber den G3-Tumoren mit  $p = 0,04$  bei G1 versus G3 und  $p = 0,005$  bei G2 versus G3. Ein signifikanter Unterschied zwischen hochdifferenzierten G1-Tumoren und mäßiggradig differenzierten G2-Tumoren bestand nicht.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Fuller et al. mit 726 Patientinnen [ 33 ] sowie der Studie von Vavra et al mit 312 radikal operierten Patientinnen [ 99 ].

## **5.7 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES TUMORSTADIUMS AUF DAS ÜBERLEBEN**

In den hier erfaßten Daten zeigte sich zwar eine Tendenz für einen schlechteren Verlauf für die Stadien T2a und T2b im Vergleich zu den Stadien T1a2 und T1b. Es ließen sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien in Bezug auf die Todesfälle ermitteln.

Im Stadium FIGO IA2 traten mit 100 % 3-Jahres-Überleben weder Rezidiv noch Tod auf. Bei FIGO IB weist eine 3-Jahres-Überlebensrate von 92,6 % bzw. 5-Jahres-Überleben von 90,27 %, FIGO IIA von 80 % und FIGO IIB von 80,4 % auf (jeweils konstant für 3 – und 5 Jahres-Überleben bei beiden Stadien).

Hierzu im Vergleich gestellt in der von Benedet et al. durchgeführten Metaanalyse der

Jahrgänge 1990 - 1992 mit 11 945 Patientinnen: 96,3 % Stadium IA2, 85,1 % Stadium IB, 74,6 % Stadium IIA und 70,8 % Stadium IIB [ 6 ].

Die Ursache der Diskrepanz vor allem in den höheren Tumorstadien ist in der geringen Fallzahl zu sehen oder, wie bereits oben ausgeführt, in der Verbesserung stadienmodifizierter Therapieformen.

Ebenfalls konnte gezeigt werden, daß mit zunehmendem FIGO-Stadium die Häufigkeit der bei Diagnose befallenen regionalen Lymphknoten zunimmt. Allerdings lagen hier die Häufigkeiten mit 17,8 % im FIGO-I-Stadium und 55,6 % im FIGO-II-Stadium deutlich über dem Literaturniveau. Heilmann und Kreienberg geben im FIGO-I-Stadium 5,3 % und im FIGO-II-Stadium 17,4 % befallene regionale Lymphknoten an [ 38 ].

## **5.8 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES LYMPHKNOTENSTATUS AUF DAS ÜBERLEBEN**

Die 3-Jahre-Überlebensrate bei negativem Lymphknotenbefall liegt mit 92,6 % im Vergleich zu 94 % in einer Studie von Morice et al. [ 70 ] mit 421 behandelten Patientinnen annähernd gleich. Jedoch ergab die Studie von Morice et al. bei positivem Lymphknotenstatus eine Reduktion des 3-Jahre-Überlebens auf 55 % im Vergleich zu den „Berliner“ Ergebnissen von 81,3 %. Soisson et al. geben Überlebensraten von 90 % für N0-Stadien und 67 % für N1-Stadien an [ 94 ]

Die 5-Jahre-Überlebensrate bei N0-Status lag in unserem Kollektiv bei 90 % und bei N1-Status bei 81 %. Benedet et al. weisen Überlebensraten nach 5 Jahren für N0 von 88 % und N1 von 57 % auf [ 6 ]. Wiederum unterscheiden sich beide Studien im Einschluß der prognostisch schlechteren Stadien III und IV bei Benedet et al.

## **5.9 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES REZIDIVS AUF DAS ÜBERLEBEN**

Laut Literatur [ 88 ] erleidet jede 3. Zervixkarzinompatientin ein Rezidiv. Die in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung gewonnene Gesamtrezidivrate von 15,5 % liegt unterhalb dieser Angabe.

Jedoch beinhaltet die Studie von Schnürch et al. auch die höhergradigen Stadien III und IV. Perez et al. wiederum beschreiben eine Rezidivrate von 19 % im FIGO-I- Stadium und 35 % im FIGO-II-Stadium [ 74 ].

Nur in der Gruppe der Patientinnen des „Berliner Kollektives“, die im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv aufwiesen, fanden sich Todesfälle. Das 3-Jahre-Überleben in dieser Gruppe mit 43,2 % und das 5-Jahre-Überleben von 32,6 % stellte das Rezidiv als signifikanten Faktor heraus. Dies bestätigen auch die Daten von Horn et al. [ 43 ].

### **5.10 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES LYMPHKNOTENQUOTIENTEN AUF DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN**

Das Verhältnis der befallenen zu den entnommenen Lymphknoten wird mit dem Lymphknotenquotienten wiedergegeben. Die Fälle mit dem Lymphknotenquotienten von 0 % entsprechen dem bereits erörterten Lymphknotenstatus N0 und weisen in der vorliegenden Studie 15 Rezidive auf. Die rezidivfreie Überlebensrate beträgt nach 3 Jahren 86,0 %.

In der Gruppe  $\leq 25$  % ergibt sich eine rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von 76,2 %, bei  $\leq 50$  %igem Lymphknotenquotienten nach 3 Jahren von 37,1 %, bei  $\leq 75$  %igem (nur 2 Fälle) kein Rezidiv sowie bei 100 %igem Lymphknotenquotienten ein Rezidiv (1 Patientin) nach 7 Monaten.

Läßt man aufgrund der zu geringen Fallzahl den Lymphknotenquotienten  $\leq 75$  % außer acht, so läßt sich eine signifikante Korrelation zwischen diesem und den Rezidivaufkommen feststellen. Dies steht im Einklang mit der Literatur, wie z. B. in der Übersichtsarbeit von Benedet und Anderson, die zeigten, dass die Frequenz des Rezidivs unmittelbar in Relation mit dem Befall des lymphatischen Gewebes steht [ 5, 20, 91 ].

### **5.11 DISKUSSION DES EINFLUSSES DER VERSCHIEDENEN LYMPHKNOTENSTATIONEN AUF DAS GESAMTÜBERLEBEN**

Bei den insgesamt 187 Patientinnen wurde in 184 Fällen (98,4 %) eine pelvine Lymphonodektomie vorgenommen. 31 % hiervon waren Lymphknoten positiv. Bei 25 Patientinnen (13,4 % der Gesamtanzahl) wurde eine paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt. 6 Fälle und damit 24 % aller vorgenommenen paraaortalen Lymphonodektomien waren nodalpositiv.

In der Gruppe mit paraaortalen Lymphonodektomie traten bei insgesamt 25 Patientinnen

11 Rezidive auf. Interessanterweise wiesen 9 hiervon keinen paraaortalen Lymphknotenbefall und 5 auch keinen pelvinen Befall auf. Die verbleibenden 2 Patientinnen hatten einen Quotienten von 1 befallen zu 2 entnommen (50 %) sowie 8 befallen zu 12 entnommen (67 %). Es ist naheliegend, daß somit der paraaortale Lymphknotenbefall keinen Einfluß hat auf das Rezidivaufkommen und bestätigt sich in dem nicht Vorliegen einer Signifikanz.

Insgesamt sind die Fallzahlen in Hinblick auf eine paraaortale Lymphknotenentfernung sehr gering und damit nur eingeschränkt beurteilbar.

Hingegen ist der pelvine Lymphknotenquotient bzw. – befall signifikant zum Rezidivaufkommen. Analog zum gesamt betrachteten Lymphknotenquotienten stellt sich die Kategorie  $\leq 75$  % mit nur einem Patienten als nicht signifikant dar (siehe auch 4.4.1). Bei den paraaortalen lymphonodektomierten Patientinnen konnten nur die N0 Patientinnen ausgewertet werden, da in den anderen Gruppen keine Todesfälle auftraten. Auch dies mag an der geringen Fallzahl liegen. Diese wiederum ist bedingt durch die insgesamt regressive Indikationstellung zur paraaortalen Lymphonodektomie.

Das entspricht dem in der Literatur nachgewiesenen Risiko eines paraaortalen Befalls von etwa 5 % im Stadium I, 15 % im Stadium II und ca. 30 % im Stadium III. Isoliert befallene paraaortale Lymphknoten findet man bei 1 bis 3 % für alle Stadien. Jedoch erhöht sich diese Rate auf 20 bis 30 % bei gleichzeitig vorliegendem pelvinen Befall [ 21, 75 ].

Insgesamt verschlechtert also ein paraaortaler Befall die Prognose. So zeigen Michel et al. eine 3-Jahres-Überlebensrate von 65 % bei befallenen pelvinen Lymphknoten und eine Senkung auf 51% bei zusätzlichem paraaortalen Befall [ 65 ].

Deshalb empfehlen Michel et al. regelhaft eine paraaortale Lymphonodektomie durchzuführen.

Dies ist jedoch kritisch zu betrachten, da Michel et al. die Komplikationsrate durch verlängerte Operationszeiten, eine erhöhte Anzahl an Blutkonserven und das gesteigerte Risiko thrombembolischer Geschehen außer Acht lassen. Zudem reduziert man zwar die Tumormasse, jedoch ohne adäquate Therapiemodalität und fehlenden Beweis des Nutzens bei positivem paraaortalen Befall.

Auch im „Berliner Kollektiv“ zeigte sich doch eine hohe Rate an Patientinnen (9 von 11) mit einem Rezidiv bei negativen LK-Status paraaortal.

Zusätzlich berichten Finan et al. [ 31 ] von deutlich erhöhter Morbidität bei Patientinnen mit zusätzlich durchgeführter paraaortalen Lymphonodektomie.

Die vorliegenden Ergebnisse über die prognostische Relevanz des pelvinen Lymphknotenbefalls bestätigen die aus der Literatur [ 42, 45 ]. Zu bedenken ist auch die Tatsache, daß in unseren erhobenen Daten die meisten Rezidive bei paraaortaler Lymphonodektomie ohne Vorliegen von befallenen Lymphknoten paraaortal resultierten. Auch bei zum Teil fehlender Signifikanz durch geringe Fallzahlen lassen sich die oben diskutierten Ergebnisse als Trend beobachten und sollten in darauf fokussierten Studien untersucht werden.

#### **5.12 DISKUSSION ÜBER DIE KORRELATIONEN ZWISCHEN REGIONÄREM LYMPHKNOTENBEFALL UND ALTER, TUMORTYP, GRADING, TUMORDURCHMESSER UND TUMORSTADIUM**

Zum Ausschluß einer sogenannten „Scheinkorrelation“ wurde noch der Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und den Parametern Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser und Tumorstadium in Hinblick auf das Rezidivaufkommen und die Überlebensrate untersucht.

Dabei zeigte der Lymphknotenstatus eine signifikante Korrelation zum Tumorstadium und zum mittleren Tumordurchmesser. Bei Durchführung der partiellen Korrelationsanalysen zeigt sich, daß zwischen dem mittleren Tumordurchmesser und dem Tumorstatus ebenfalls eine signifikante Korrelation besteht. Hierdurch ergibt sich eine gegenseitige Korrelationsbeeinflussung, die zum Ergebnis hat, daß der Tumorstatus eine Störvariable darstellt.

Nach deren Ausschluß besteht konsequent auch keine signifikante Korrelation mehr zwischen mittlerem Tumordurchmesser und Lymphknotenstatus. Da auch das Grading signifikant mit dem Tumorstatus korreliert, ergibt sich durch die partielle Korrelationsberechnung nach Ausschluß des Tumorstatus ebenfalls keine signifikante Korrelation mehr zwischen Grading und Lymphknotenstatus. Das gleiche gilt auch für die Korrelation zwischen Rezidivaufkommen und Lymphknotenstatus (mit jeweils Ausschluß der drei anderen Parameter Grading, mittlerem Tumordurchmesser und Tumorstatus)



Hierzu im Gegensatz zeigt eine Analyse der partiellen Korrelation zwischen Rezidivvorkommen und Lymphknotenquotient nach Ausschluß der obigen drei Parameter eine bestehende Korrelation. Der Lymphknotenquotient steht also in direkten Zusammenhang mit dem Rezidivrisiko. Die Klärung, ob der LK-Quotient in Zukunft ein wichtiger prädiktiver Faktor ist, war nicht Fragestellung dieser Studie bzw. Bestandteil des Studiendesigns. Hierzu bedarf es zukünftiger gezielter Studien.

Der Problematik der gegenseitigen Störgrößen versuchen andere Studien durch Bildung von prognostischen Risikogruppierungen bzw. mit multivariante Analysen zu begegnen. So unterteilen Horn et al. ihre Patientinnen in Low- und High-risk-Fälle [ 43 ].

Die unterschiedlichen Schemata der Nachbehandlung erschweren eine kausale Betrachtung der Gesamtüberlebensrate und würden ein anderes Studiendesign erfordern.

### **5.13 DISKUSSION DER ÜBERLEBENSPROGNOSE**

Erwartungsgemäß erbringen die partielle Korrelationsprüfung sowie die Regressionsanalyse nur zwischen Todes- und Rezidivaufkommen einen bleibenden signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ). Die Parameter Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser, Tumorstadium, Lymphknotenstatus und Lymphknotenquotienten erwiesen sich hingegen nicht als signifikante direkte Prädiktivfaktoren.

### **5.14 DISKUSSION DER REZIDIVPROGNOSE**

Da der Rezidivstatus sich als einziger direkter Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit herausgestellt hat, wird im Folgenden nun analysiert, welche Faktoren wiederum eine Rezidiventwicklung beeinflussen.

Die Regressionsanalyse für die Variablen Alter bei OP, Tumortyp, Grading, mittlerer Tumordurchmesser, Tumorstadium und Lymphknotenstatus ergibt zwei signifikante Variablen zur Vorhersage des Rezidivstatus: Das Grading ( $p = 0,001$ ) und den Lymphknotenquotienten ( $p = 0,008$ ).

Zusätzlich steigert sich der Rezidiv-Voraussagewert, wenn man beide Variablen kombiniert.

## **5.15 DISKUSSION DES EINFLUSSES DES GRADINGS UND DES LYMPHKNOTEN-QUOTIENTEN AUF DIE REZIDIVPROGNOSE**

In der Gruppe der gut differenzierten Zervixkarzinome zeigten sich keine Rezidive. Das Vorliegen eines Zervixkarzinoms der Gradingstufe 2 stellte sich signifikant ( $p < 0,001$ ) für das Rezidivaufkommen in Kombination mit dem Lymphknotenquotient dar und kann durchaus als weiterer Prädiktivfaktor gelten.

Für Tumore der Gradingstufe 3 in Kombination mit dem Lymphknotenquotienten konnte jedoch keine Signifikanz in Hinblick auf die Rezidivprognose nachgewiesen werden. Zur Zeit liegen keine Studien vor, die eine Regressionsanalyse einzelner voneinander scheinbar abhängiger Prognosevariablen untersuchen bzw. differenzieren. Lediglich werden die Patientinnen in Low- und High-Risk-Gruppen zusammengefasst, die voneinander abhängige Co-Variablen zusammen betrachten und somit „Scheinkorrelationen“ außer acht lassen.

Dies ist in dafür ausgerichteten Studien zu untersuchen.

## **6. ZUSAMMENFASSUNG**

Im Zeitraum von 1989 bis 1998 wurden 187 Patientinnen an der Frauenklinik des Virchow-Klinikums (d. h. Standort Wedding) der Charité der HU Berlin aufgrund eines neu diagnostizierten Zervixkarzinoms FIGO-Stadium IA2 bis IIB operiert.

Ziel dieser Arbeit war es, die Überlebenszeit und Rezidivrate zu ermitteln und die Patientinnen hinsichtlich bekannter Prognosefaktoren genauer zu untersuchen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Qualität mit der Literatur verglichen.

Folgende Fragen galt es zu beantworten:

1. Welche Bedeutung hat der Lymphknotenstatus bei operierten Zervixkarzinom FIGO Ia2 - II b ?
2. Welche Rolle haben andere Prognosefaktoren wie FIGO und das Grading auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen ?
3. Gibt es Unterschiede im Überleben bei Befall verschiedenen Lymphknotenstationen?

Zunächst überprüfen wir die Vergleichbarkeit unserer untersuchten Kohorte hinsichtlich der Altersverteilung sowie der Stadien mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter Studien. Die Verteilung des Patientenkollektives war hinsichtlich der Altersverteilung hinreichend normalverteilt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter mit 45 Jahren lag in unserer Studie unterhalb der in den interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2002) veröffentlichten Daten, die einen Hauptaltersgipfel zwischen dem 60. und 64. Lebensjahr angeben. Diese weicht hiervon in unserem Patientinnen-Kollektiv durch die Stadienbeschränkung (Ausschluß der Stadien FIGO III und IV) ab.

Hingegen hierzu gibt der Annual Report (1996-1998) den Hauptgipfel des Erkrankungsalters unabhängig vom Stadium zwischen dem 40. – 49. Lebensjahr an. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen.

Die Verteilung der Stadien lag im klinischen Stadium IA und IB mit 66 % oberhalb der in vergleichbar angelegten Studien (zwischen 38 und 53 %). Jedoch stellte sich das „Berliner Kollektiv“ im klinischen Stadium II mit rund 34 % vergleichbar mit den veröffentlichten Daten mit 24 bis 35 % dar.

In der Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit zu den einzelnen Variablen stellen die unterschiedlichen Therapiemodalitäten dar, wie z. B. unterschiedliche Schemata bei der Chemotherapie, der Radiatio bzw. der Radio-Chemotherapie.

Diese im Einzelnen zu separieren, bedarf groß angelegter, prospektiver Studien zum Lymphknotenquotienten.

Es konnte gezeigt werden, daß das FIGO-Stadium, der histologische Typ, das Grading und das mittlere Tumolvolumen hingegen nicht als Prognosefaktoren gewertet werden können, da diese Variablen in starker Abhängigkeit von Co-Variablen stehen und somit eine „Scheinkorrelation“ vortäuschen.

Lediglich der Lymphknotenquotient stellte sich in der vorliegenden Arbeit als signifikanter, wichtiger und direkter Prognosefaktor heraus.

Ein weiterer direkter Prognosefaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in der vorliegenden Untersuchung das Rezidivaufkommen. Dieses wiederum wird signifikant vom Grading und vom Lymphknotenquotienten beeinflusst. Die Kombination beider Co-Variablen

führt zu einer nochmaligen Anhebung der Vorhersagekraft.

Betrachtet man nun die einzelnen Lymphknotenstationen, so zeigt sich eine Signifikanz zwischen pelvinem Lymphknotenbefall und Rezidivaufkommen. Im Gegensatz dazu hat der paraaortale Lymphknotenbefall keinen Einfluß auf die Rezidivwahrscheinlichkeit.

Vor allem beachtenswert ist zu erwähnen, daß von den paraaortal lymphadenektomierten Rezidivfällen (11 Patientinnen) der Hauptanteil keinen paraaortalen Lymphknotenbefall ( 9 Pat.) und hiervon auch 5 keinen pelvinen Lymphknotenbefall aufwiesen.

Es ist aber kritisch anzumerken, daß die Fallzahlen in Hinblick auf den paraaortalen Befalls gering waren.

## 7. ANHANG

### 7.1. LITERATURVERZEICHNIS

1	Ackermann S, Beckmann MW, Altgassen C (2004): Moderne operative Ansätze in der Therapie des Zervixkarzinoms. Gynäkologe 37:669-675
2	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften; AWMF online-S2-Leitlinie Onkologie/Gynäkologie: Zervixkarzinom (2008); neuste Überarbeitung geplant Ende 2010
3	Baltzer J (1999) Diagnostische Verfahren und Therapie der Vor- und Frühstadien. Gynäkologe 32:261-272
4	Bender, H.G., K.Dietrich, W. Kürzel : Allgemeine gynäkologische Onkologie 4.Auflage, Urban&Schwarzenberg-Verlag, München (2001), 195-199, 367-370
5	Benedet, J.L.; Anderson, G.H.: Stage IA carcinoma of the cervix revisited. Obstet. Gynecol. 87 (1996) 1052-1059
6	Benedet, J.; Odicino, F.; Maisonneuve, P.; Beller U., Creasman W.T, Heintz A.P.M., Ngan H.Y.S., Pecorelli S.: Carcinoma of the cervix uteri. Int.J gynecol and obst (2003):41-78
7	Benedet J, Odicino F, Severi G et al (1998). Carcinoma of the cervix uteri. In: FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancer. J of Epidem and Biostat 3(1): 5-34
8	Bergström, R.; Sparén, P.; Adami, H-O.: Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening. Br. J. Cancer 81 (1999) 159-166
9	Berek, J. S., Hacker, N. F., Fu, Y. S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Histologic variables associated with lymph node metastases and survival. Obstet and Gynecol 65: 46 (1985)
10	Bornstein J, Rahat MA, Abramovici H. Etiology of cervical cancer: current concepts. Obstet Gynecol Surv 1995;50:146-154
11	Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K and Fraumeni JF (1987) Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. J Natl Cancer Inst 79:23-30
12	Brinton LA: Epidemiology of cervical cancer – overview. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Maheus A (Hrsg.): The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus. IARC, Lyon (1992) S. 3-23
13	Burghardt F Webb M.I Monaghan .IM and Kindermann G: Surgical

	gynecologic oncology. Thieme, Stuttgart, New York (1993).
<b>14</b>	Carlson V, Delcos L, Fletcher GH (1967) Distant metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Radiology 88:961-966
<b>15</b>	Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS, Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK: Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. J Clin Oncol 18 (2000) 1740-1747
<b>16</b>	Chatani M, Mose T, Masaki N, Inoue T: Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. Strahlenther Onkol 174 (1998) 504-509
<b>17</b>	Chen RM, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY; Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix; Gynecol Oncol 1998;69:157-164
<b>18</b>	Cohn, D.E.; Peters III, W.A.; Muntz, H.G.; Wu, R.; Greer, B.E.; Tamimi, H.K.; Drescher, C.W.; Smith, M.R.; Yon, J.L.; Schmidt, R.; Goff, B.A.: Adenocarcinoma of the uterine cervix metastatic to lymph nodes. Am. J. Obstet. Gynecol. 178 (1998) 1131-1137
<b>19</b>	Cramer DW, Cutler SJ (1974). Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. Am J Obstetrics Gynecol 118: 443-460
<b>20</b>	Dallenbach-Hellweg G., Lang G. Immunohistochemical studies on uterine tumors: I Invasive squamous cell carcinoma of the cervix and their precursors. Path Res Pract 1991;187:36-43
<b>21</b>	Dargent D, Frobert JL, Beau V.V Factor (tumor volume) and T factor (FIGO classification) in the assessment of the cervix prognosis: the risk of lymph node spread. Gynecol Oncol 1985;22:15-22
<b>22</b>	Delgado G: Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk. Gynecol Oncol 68 (1998) 219
<b>23</b>	DGZ: Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ) zum primären Screening auf humane Papillomviren (HPV) im Rahmen der gynäkologischen Krebsfrüherkennung – August 2003. Geburtshilfe Frauenheilkd. 64 (2004) 23-24

<b>24</b>	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie u. Geburtshilfe; M.W. Beckmann (Hrsg.): Interdisziplinäre Stufe-2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. München 2004
<b>25</b>	Dietl,J:Das Lymphknotenproblem in der Frauenkunde.Geburtshilfe Frauenheilkd.59(1999)589-642).
<b>26</b>	Dunst J, Hänsgen G:Radio- und Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom.Der Onkologe 7 (2001) 854-863
<b>27</b>	Eifel PJ,Burke TW,Morris M,Smith TL.Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma;Gynecol Oncol 1995;59:38-44
<b>28</b>	Engel J., Schubert-Fritschle G.;Epidemiologie des Zervixkarzinoms, in Hillemanns P.(Hrsg.): Zervixkarzinom - Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge; München 2004, S.1-14
<b>29</b>	Favero G.,Chiantera V.,Oleszczuk A.,Galotta V.,Hertel H.,Herrmann J.,Marnitz S.,Köhler C. :Invasive cervical cancer during pergnancy:Laparoscopic nodal evaluation before oncologic traetment delay.Gynecol.Oncol (2010)
<b>30</b>	FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer (2001)
<b>31</b>	Finan, M.A.; DeCesare, S.; Fiorica, J.V.; Chambers, R.; Hoffman, M.S.; Kline, R.C.; Roberts, W.S.; Cavanagh, D.: Radical Hysterectomy for Stage IB1 vs IB2 Carcinoma of the Cervix: Does the New Staging System Predict Morbidity and Survival? Gynecol. Oncol. 62 (1996) 139-147
<b>32</b>	Frigerio L,Mariani A,Gandini L,Origoni M,Galli L,Rabaiotti E,Aletti G,Ferrari A:Prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy.Int Surg 83(98)265-270
<b>33</b>	Fuller AF,Elliot N,Kosloff C,,Hoskin WJ,Lewis Jr JL;Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage IB and IIA carcinoma of the cervix;Gynecol Oncol 1989;33:34-39
<b>34</b>	Fyles AW,Pintilie M,Kirkbride P,Levin W,ManchulLA,RawlingsGA.Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy:results of a multiple regression analysis.Radiother Oncol 1995 ;35:34-39
<b>35</b>	Green JA,Kirwan JM,Tierney JF,Symonds P,Fresco L,Collingwood M,

	Williams CJ.Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix:a systematic review and meta-analysis.Lancet 2001;8:781-86
<b>36</b>	Hänsgen G, Kuhnt T,Pigorsch S,Strauss H,Dunst J.Adjuvante simultane Radiochemotherapie nach operierten Uteruscervixkarzinom in der High-Risk-Situation.Ergebnisse einer Pilotstudie. Strahlenther.Onkol.178(2002)71-77
<b>37</b>	Hale RJ,Wilcox FL,Buckley CH et al (1991).Prognostic factors in uterine cervix carcinoma:a clinicopathologica analysis.Int.J Gynecol Cancer 1:19-23
<b>38</b>	Heilmann V, Kreienberg R: Therapie der fortgeschrittenen Stadien des invasiven Zervixkarzinoms.Der Onkologe 7 (2001) 864-874
<b>39</b>	Hirsch, H., Käser, O., Ikle, F. Atlas of gynecological surgery. Thieme Verlag Stuttgart New York (1995)
<b>40</b>	Holcomb K, Gabbur N, Tucker T, Matthews RP, Lee YC and Abulafia O (2001) 60 Cobalt vs. linear accelerator in treatment of locally advanced cervix carcinoma: a comparison of survival and recurrence patterns. Eur J Gynaecol Oncol 22(1):16-9
<b>41</b>	Homesley HD,Raben M,Blake DD Ferree CR,Bullock MS,Linton EB,Greiss FC,Rhyne AL.Relationship of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uteri treated by radiation therapy,Surg Gynecol Obstet ;150(1980):529
<b>42</b>	Hopkins M,Morley GW.Stage IB squamous cell cancer of the cervix:Clinicopathologic features related to survival.Am J Ostet Gynecol 1991;164:1520-1529
<b>43</b>	Horn, L.-C.; Fischer, U.; Bilek, K.: Histopathologische Prognosefaktoren beim primär operativ therapierten Zervixkarzinom. Zentralbl. Gynakol. 123 (2001) 266-274
<b>44</b>	IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomavirus, IARC, Lyon S.64 IARC Monograph, 1995
<b>45</b>	Inoue T,Morita M.Prognostic significance of number of positiv nodes in cervical carcinoma stages IB,IIA and IIB.Cancer 1990;65:1923-1927
<b>46</b>	Ishikawa, H.; Nakanishi, T.; Inoue, T.; Kuzuya, K.: Prognostic Factors of Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. Gynecol. Oncol. 73 (1999) 42-46



<b>47</b>	Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Chmiel Js, Fremgen AM, Clive RE, Zuber- Ocwieja KE, Winchester DP: Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and 1990.Cancer 76 (10 Suppl) (1995) 1934-1947
<b>48</b>	Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N et al (1992). Multivariate Analysis of the histopathologic Prognostic Factors of Cervical Cancer in Patients undergoing Radical Hysterektomie. Cancer 69(1):S.181-186
<b>49</b>	Keys HM, Bundy BN; Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D: Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma.N Engl J Med 15 (1999) 1154-1161
<b>50</b>	Kim SH,Choi BI, Lee HP,Kang SB,Choi YM,Han MC,KimCW:Uterine cervical Carcinoma: Comparison of CT and MR findings. Radiol 175 (1990) 45-51
<b>51</b>	Kimming R, Kürzl R:Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München 1998
<b>52</b>	Kohler C, Tozzi R, Possover M, Schneider A(2002):Explorative laparoscopy prior to exenterative surgery.Gynecol Oncol 86:311-315
<b>53</b>	Koutsky LA,Ault KA,Wheeler CM,Brown DR,Barr E,Alvarez FB, Chaccherini LM,Jansen KUA(2002) Controlled trial of a human papillomavirus type 16 Vaccine.N Eng J Med 2002;347:1645-1651
<b>54</b>	Kjorstad, K. E. : Carcinoma of the cervix in the young patient. Obstet Gynecol 50: 28-30 (1977)
<b>55</b>	Lai,C.-H.;Hong, J.-H.;Hsueh,S.; Ng,K.-K.;Chang,T.-C.;Tseng,C.-J.;Chou, H.-H.;Huang,K.-G.:Preoperative Prognostic Variables and the Impact of Postoperative Adjuvant Therapy on the Outcomes of Stage IB or II Cervical Carcinoma Patients with or without Pelvic Lymph Node Metastases. An Analysis of 891 Cases. Cancer 85 (1999) 1537-1546
<b>56</b>	Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L,Mangioni C: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervicalcancer.Lancet 350 (1997) 535-540
<b>57</b>	Liu S, Semenciw R, Mao Y:Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamouscarcinoma in younger women.CMAJ 164 (2001) 1151-1152

<b>58</b>	Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HE, Zaino RJ. An analysis of the cell type in patients with surgically staged IB carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group Study; Gynecol Oncol 1996;63:304-311
<b>59</b>	Long HJ, Monk BJ, Huang HQ, Grendys EC, Mc Meekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV: Clinical results and quality of life analysis for the MVAC combination (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. Gynaecol Oncol 2006 Mar;100(3):537-43
<b>60</b>	Macleod A, Kitchener HC, Parkin DE et al. (1994). Cervical carcinoma in the Grampian region (1980-1991) : a population-based study of survival and clinical cytology history. Br J Obstet. Gynecol 101:797-803
<b>61</b>	Mahdavi A, Bradley JM (2005): Vaccines against human papilloma virus and cervical cancer: promises and challenges. Oncologist 10 :528-538
<b>62</b>	Maiman M, Fruchter RG, Guy L et al (1993). Human deficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. Cancer 71: 402-406
<b>63</b>	Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, Blackledge G. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: Analysis of population based data from 10 022 cases. Br Med J 1988;296:386-391
<b>64</b>	Meigs, J. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection. Am J Obstet Gynecol 62: 854 -951
<b>65</b>	Michel G, Castaigne D, Travagli JP, Rochard F, Prade M, Gerbault A. Valeurs pronostique et therapeutique de la lymphadenectomie pelvienne et lombo-aortique dans le cancer du col de l'uterus. III Congrès de la SFOG. Paris: September, 1992
<b>66</b>	Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T et al (1996). Cervical Human Papillomavirus Infection and Intraepithelial Neoplasia: a review. J of the NCI Monographs 21: 17-25
<b>67</b>	Möbus V, Uleer C und Kreienberg R (2001) Systemische Therapie des Zervixkarzinoms. Onkologie 7:880-888
<b>68</b>	Monaghan JM, Ireland D, Mor-Yosef S, Pearson SE, Lopez A, Sinha DP. Role

	of centralization of surgery in stage IB carcinoma of the cervix: A review of 498 cases. <i>Gynecol Oncol</i> 1990; 37 : 206-209
<b>69</b>	Monk BJ, Cha DS, Walker JL, Burger RA, Ramsinhani NS, Manetta A, DiSaia PJ, Berman ML. Extent of disease as an indication for pelvic radiation following radical hysterectomy and bilateral pelvic lymph node dissection in the treatment of stage IB and IIA cervical carcinoma. <i>Gynecol Oncol</i> 1994;54:4-9
<b>70</b>	Morice, P.; Castaigne, D.; Pautier, P.; Rey, A.; Haie-Meder, C.; Leblanc, M.; Duvillard, P.: Interest of Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy in Patients with Stage IB and II Cervical Carcinoma. <i>Gynecol. Oncol.</i> 73 (1999) 106-110
<b>71</b>	Muggia FM, Blessing JA, Mc Gehee R, Monk BJ: Cisplatin and irinotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i> 2004 Aug;94(2):483-7
<b>72</b>	Östör AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review . <i>Int J Gynecol Pathol</i> 12:186-192
<b>73</b>	Palefski JM, Holly EA (1995). Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i> 4:415-28 , Diabetes
<b>74</b>	Perez CA, Grigsby PW and Camel HM (1995) Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIb carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 31:703-716
<b>75</b>	Perez CA, Kurman RJ, Stehmann FB, Thigpen JG. Uterine cervix. In Hoskins WJ, Perez CA, Yuong RD (eds). <i>Principles and Practice of Gynecology Oncology</i> . Philadelphia: Lippincott JB, 1992:591-662
<b>76</b>	Peters WA, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic Radiotherapy compared with pelvic Radiotherapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. <i>J Clin Oncol</i> 2000;18:1606-13
<b>77</b>	Pettersson, F. The 19th FIGO Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. , herausgegeben . Radiumhemmet Verlag Stockholm: (1985)
<b>78</b>	Pfleiderer, A: Maligne Tumoren des Uterus. In: Pfleiderer A, Breckwoldt M

	und Martius G (Hrsg.): Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2000) S. 192-195
<b>79</b>	Pickel H, Haas J, Lahousen M. (1997): Prognostic factors in cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 71: 209-213
<b>80</b>	Piver MS, Chung WS: Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. Obstet Gynecol 46 (1975) 507-510
<b>81</b>	Piver, M., Rutledge, F., Smith, J. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 44: 265-270 (1974)
<b>82</b>	Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Guierrez E, Aquilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ. Interim results of a randomized trial of Mitomycin C as an adjuvant to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. Int J Cancer 2000;90:206-23
<b>83</b>	Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, Mc Guffee V, Atkinson EN. Young as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: A matched analysis. Gynecol Oncol 1992;44:123-130
<b>84</b>	Schneider A : Nachweis humaner Papillomaviren- Prävention des Zervixkarzinoms. Gynäkol. Prax. (2002) 26:607-612
<b>85</b>	Schneider, A.; Dürst, M.; Kaufmann, A.M.: HPV-Infektion und Zervixkarzinom – Epidemiologie, Nachweis und Immunologie. Zentralbl. Gynakol. 123 (2001) 179-185
<b>86</b>	Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I und Gissmann L (2001) Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. Onkologie 7:814-826
<b>87</b>	Schneider A, Hertel H (2004): Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 16:11-18
<b>88</b>	Schnürch HG, Beckmann MV, Miller S und Bender HG (1996) Exenterationen bei gynäkologischen Malignomen. Arch Gynecol Obstet 258 [Suppl]:177
<b>89</b>	Schwartz, S., Weiss, N. : Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. Am J Epidemiol 124: 1045-1047 (1986)

<b>90</b>	Sehouli J,Lichtenegger W: Aktuelles Management des Zervixkarzinoms.Gynäkologe(2006) 39 : 379-394.
<b>91</b>	Sevin B.-U., Avrette H.E.: Staging laparotomy and radical hysterectomy for cancer of the cervix. Bailliérs Clin Obstet Gynaecol 2 (1988) 761-768
<b>92</b>	Sevin, B.-U.; Koechli, O.R.: "Survival Tree Analysis" – eine neue Methode zur multivariaten Bewertung von Prognosefaktoren beim operablen Zervixkarzinom. Zentralbl. Gynakol. 123 (2001) 275-279
<b>93</b>	Sevin B.-U.,Nadji M.,Averette H.E.,Hilsenbeck S.,Smith D.,Lange B:microinvasive carcinom of the cervix.Cancer 1992;70:2121-2128
<b>94</b>	Soisson, A.P.; Soper, J.T.; Clarke-Pearson, D.L.; Berchuck, A.; Montana, G.; Creasman, W.T.: Adjuvant Radiotherapy following Radical Hysterectomy for Patients with Stage IB and IIA Cervical Cancer. Gynecol. Oncol. 37 (1990) 390-395
<b>95</b>	Soutter P: Radical surgery or radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 350 (1997) 532
<b>96</b>	Statistisches Landesamt Saarland; Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland
<b>97</b>	Thomas A,Kümmel S,Sehouli J Lichtenegger W (2005).Aktuelle Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.CME Praktische Fortbildung. Gynäkologie, Geburtshilfe undGynäkologische Endokrinologie 3:70
<b>98</b>	Toshiharu K , Tsukamoto N, Tsuruchi N et al (1992). Multivariate Analysis of the histopathologic prognosis factors of cervical cancer in Patients undergoing radical hysterectomy. Cancer Vol.69, No. 1 S.181-186
<b>99</b>	Vavra N,Kucera H,Eppel W,Barrada M,Salzer H,Schemper M,Sevelde P;Prognosefaktoren des radikal operierten Zervixkarzinoms im Stadium IB;Geburtsh Frauenheilk 1992;53:157-160
<b>100</b>	Vizcaino, A.P.; Moreno, V.; Bosch, F.X.; Munoz, N.; Borras, J.; Parkin, D.M.: International trends in incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. Int. J. Cancer 75 (1998) 536-545
<b>101</b>	Weems,DH,Mendenhall WM,Bova FJ,Marcus RB,Morgan LS,Million RR.Carcinoma of the intact uterine cervix stage IB-IIA-B, > 6cm in diameter:Irradiation alone versus preoperative irradiation and surgery,Radiat Oncol Biol Phvs :11(1985):1911

<b>102</b>	Wulf J und Flentje M (1998) Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. Onkologe 4:153-166).
<b>103</b>	World Health Organisation (WHO) :Incidence,mortality and survival database.(2002);www.who.int/cancer\
<b>104</b>	Yeh SA,Leung SW,Wang CJ,Chen HC.Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix:Treatment results and prognosti factors.Gynecol Oncol 1999;72:10-15

## **7.2 LEBENSLAUF**

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

### **7.3. DANKSAGUNG**

Bei der Entstehung dieser Arbeit haben mich viele Menschen durch ihr Wissen und ihren Zuspruch unterstützt. Ihnen allen möchte ich dafür aufrichtig danken.

Zu allererst möchte ich meinen Eltern, Dorothea und Georg Westphalen, danken, die mir in meinem Leben alles ermöglicht haben und mir jederzeit unterstützend zur Seite standen.

Dank auch meinem Betreuer Prof. Dr. med. J. Sehouli, der mich durch seine wissenschaftliche Erfahrung und durch seine engagierte Betreuung immer wieder inspirierend vorangetrieben hat.

Verbunden bin ich auch meinem Chef, Prof. Dr. med. Hierholzer, der mich durch seine Beharrlichkeit immer wieder motivierte.

Einen besonders herzlichen Dank an meinen Freund, Dr. med. Thomas Winkler für seine konstruktiven Gespräche, Diskussionen und Geduld bei oft unausgegorenen Ideen meinerseits. Er brachte doch so einiges Mal Licht in meine Arbeit.

Nicht zu vergessen sind meine Schwiegereltern, Heidemarie und Bernd Radau, sowie mein Bruder Dr. rer. nat. Jörg Westphalen, die mich immer wieder aufbauten, wenn mich der Mut verließ und meine Kinder betreuten, um mir den Rücken frei zu halten.

Allerliebsten Dank vor allem aber meinem Mann Tom Radau, der immer mit Liebe und Verständnis alles Erdenkliche in Bewegung setzte, um mich zu fördern und oft meine Frustrationen ertrug.



## **Erklärung**

„Ich, Kerstin Westphalen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognostische Wertigkeit des Lymphknotenstatus beim operierten Zervixkarzinom selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

24.01.2011