

Der Stellenwert einer Lymphonodektomie beim lokal fortgeschrittenen
Zervixkarzinom

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg – Fakultät für Medizin und
Gesundheitswissenschaften

zur Erlangung des Grades eines (Doktors der Medizin)

(Dr. med.)

genehmigte **Dissertation**

von

Herrn Ali Naser

geboren am 13.05.1987 in Kuwait

Betreuer:

Erste Betreuer: Prof. Dr. Med. E. Malik

Zweite Betreuer: PD. Dr. med. A. Soliman

Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,

Klinikum Oldenburg (Klinikdirektor: Prof. Dr. med. E. Malik)

Tag der Disputation: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis:

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abstrakt: Deutsch.....	8
Abstract: English.....	10
1. Einleitung.....	12
1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms.....	12
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Zervixkarzinoms.....	12
1.3 Histologische Subtypen und Grading des Zervixkarzinoms.....	13
1.4 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms	14
1.5 Prognostische Faktoren des Zervixkarzinoms	16
1.6 Therapie des Zervixkarzinoms	17
1.6.1 die operative Behandlung des Zervixkarzinoms	19
1.6.2 Radio(chemo)therapie des Zervixkarzinoms	22
2. Zielsetzung und Fragestellung	23
3. Material und Methoden	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Statistische Analyse	25
4. Ergebnisse	27
4.1 Deskriptive Analyse des Patientinnenkollektivs und der potenziellen Prognosefaktoren	27
4.1.1: Patientinnenalter	27
4.1.2: Histologische Subtypen.....	29
4.1.3: Malignitätsgrad	31
4.1.4: Tumorstadien (AJCC-Stadien)	33
4.1.5: Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall)	35
4.2: Einfluss der Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben, Überlebensanalyse.....	36
4.3: Univariate Analyse	40
4.3.1: Histologische Subtypen der Tumoren	40
4.3.2: Malignitätsgrad	49
4.3.3: Tumorstadien	54
4.3.4: Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall)	62
4.4: Die Überlebensrate	65
4.4.1: Histologische Subtypen der Tumoren	65
4.4.2: Malignitätsgrad	65
4.4.3: Tumorstadien	66
4.4.4: Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall)	68

4.5: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren (Cox-Regression)	69
5. Diskussion	71
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	78
8. Danksagung	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das gesamte Patientinnenkollektiv und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie)	35
Abbildung 2: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das gesamte Patientinnenkollektiv und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt).....	35
Abbildung 3: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable histologische Subtypen und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie).....	39
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable histologische Subtypen und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt).....	42
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Malignitätsgrad und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie & Lymphonodektomie).....	46
Abbildung 6: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Malignitätsgrad und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt 4 oder mehr Lymphknoten entfernt).....	48
Abbildung 7: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Tumorstadium und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie).....	52
Abbildung 8: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Tumorstadium und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt).....	55
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Lymphknotenstatus und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie).....	59
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das Schichtvariable Lymphknotenstatus und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt).....	60
Abbildung 11: Hazardfunktion.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung des Patientinnenalters.....	23
Tabelle 2: Zusammenfassung der Fallbearbeitung in unterschiedlichen Altersgruppen (Lymphonodektomie: 1–3 Lymphknoten entfernt 4 und mehr Lymphknoten entfernt und keine Lymphonodektomie).....	24
Tabelle 3: Zusammenfassung der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Tumoren mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.....	25
Tabelle 4: Zusammenfassung der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Tumoren mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	26
Tabelle 5: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.....	27
Tabelle 6: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie.....	28
Tabelle 7: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.....	29
Tabelle 8: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie.....	30
Tabelle 9: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.....	31
Tabelle 10: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie.....	31
Tabelle 11: Zusammenfassung der Lymphknotenstatus in unterschiedlichen Tumorstadien.....	32
Tabelle 12: Zusammenfassung der Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie.....	33
Tabelle 13: Zusammenfassung der Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	33
Tabelle 14: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie).....	34
Tabelle 15: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	34
Tabelle 16: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen histologischen Subtypen.....	37
Tabelle 17: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (keine Lymphonodektomie, Lymphonodektomie: 1–3 Lymphknoten und Lymphonodektomie 4 oder mehr Lymphknoten) bei unterschiedlichen histologischen Subtypen.....	38

Tabelle 18: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Malignitätsgraden.....	45
Tabelle 19: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	46
Tabelle 20: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Tumorstadien.....	51
Tabelle 21: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	51
Tabelle 22: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Lymphknotenstatus.....	58
Tabelle 23: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie.....	58
Tabelle 24: Zusammenfassung der Fallverarbeitung.....	65
Tabelle 25: Cox-Regression des Gesamtüberlebens/Sterberisikos.....	66

Abstrakt:

Einleitung: Das Zervixkarzinom ist das dritthäufigste weibliche Genitalmalignom Deutschlands und das vierthäufigste Karzinom bei Frauen weltweit. Laut der Robert-Koch-Institut-Statistik gab es im Jahr 2016 4.380 neu erkrankte Patientinnen in Deutschland.

Der Lymphknotenbefall ist ein entscheidender Prognosefaktor beim Zervixkarzinom und spielt eine große Rolle bei der Behandlungsplanung. Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium IIB bis IVA oder Stadium IB und IIA mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren) werden ein operatives Staging, ggf. laparoskopisch im Sinne einer pelvinen, ggf. einer paraaortalen Lymphonodektomie, und anschließend eine primäre Radio(chemo)therapie als Standardtherapie empfohlen. Die systemische Lymphonodektomie ist allerdings mit einer erhöhten intra- und postoperativen Morbidität verbunden. Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung einer Lymphonodektomie bei einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ist bisher nicht ausreichend untersucht. Bis jetzt gibt es keine Studie, die mit hoher Aussagekraft zeigen konnte, ob eine systemische Lymphonodektomie vor dem Beginn der primären Radio(chemo)therapie einen Überlebensvorteil für die Patientinnen aufweist. Es gibt bisher eine retrospektive Studie, welche die therapeutische Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom untersuchte. Allerdings wurde die Analyse auf Patientinnen mit den Tumorstadien IA2–IIA begrenzt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine systemische Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die Daten von Patientinnen mit Tumorstadien von IB2 bis IVA wurden analysiert. Eine Analyse der unterschiedlichen Prognosefaktoren (histologische Subtypen, Malignitätsgrad, Tumorstadien, Lymphknotenstatus) wurde ebenfalls durchgeführt, um die Aussagekraft der einzelnen Prognosefaktoren evaluieren zu können.

Methodik: In dieser retrospektiven Studie wurde der Einfluss einer Lymphonodektomie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom auf das gesamte Überleben analysiert. Die Patientinnendaten stammen aus der frei zugänglichen Datenbank (SEER) in den USA. Diese Daten stammen von Patientinnen, bei denen die Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms zwischen 2004 und 2012 festgestellt wurde. Insgesamt wurden nach Applizieren der Ausschlusskriterien 4.671 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen in die Studie eingeschlossen. Diese Patientinnen erfüllten die aufgeführten Einschlusskriterien und wurden alle bestrahlt. Der gesamte Patientinnendatensatz wurde zunächst tabellarisch in eine Microsoft-Excel-Tabelle überführt, anschließend für die statistische Analyse in SPSS importiert und aufbereitet. Es wurde dafür die SPSS-Version „IBM SPSS Statistics Version 25“ (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) verwendet.

Ergebnisse: 695 Patientinnen (14,9 %) erhielten eine Lymphonodektomie. Nur bei 91 Patientinnen (1,9 %) wurden ein bis drei Lymphknoten und bei 604 Patientinnen (12,9 %) vier oder mehr Lymphknoten entfernt. Die Überlebensrate in der Patientinnengruppe mit Lymphonodektomie war im Vergleich mit den Patientinnen ohne Lymphonodektomie signifikant höher. Dieser signifikante

Unterschied konnte insbesondere bei Entfernung von vier oder mehr Lymphknoten beobachtet werden. Bei Betrachtung unterschiedlicher prognostischen Faktoren zeigten die Ergebnisse, dass Patientinnen mit einer Lymphonodektomie (insbesondere die Entfernung von mehr als vier Lymphknoten) im Alter zwischen 30 und 70 Jahren, mit Plattenepithelkarzinomen sowie mit Adenokarzinomen, mit den Tumoren der Malignitätsgrade II und III, mit den Tumorstadien IIA, IIB und IIIB und mit befallenen Lymphknoten sowie mit tumorfreien Lymphknoten, eine höhere Überlebensrate hatten.

Schlussfolgerung: Insgesamt zeigten die Ergebnisse dieser Studie sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, dass die Lymphonodektomie, vor allem die Entfernung von vier oder mehr als vier Lymphknoten, in der Mehrheit der Fälle einen positiven Einfluss auf die gesamte Überlebensrate beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom hat. Zukünftige prospektive Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen sollten, werden benötigt.

Abstract:

Objective: cervical cancer is the third most common female genital malignancy in Germany and the fourth most common cancer in women worldwide. In 2016 the number of newly diagnosed patients with cervical cancer in Germany reached the count of 4360 cases, according to the released statistics by the Robert-Koch-Institute.

The lymph node involvement is an important prognostic factor and therefore must be considered in the treatment planning. The surgical staging, possibly using a laparoscopic procedure (pelvic, possibly even paraaortic lymphadenectomy) and afterwards a radio(chemo)therapy would be the recommended standard therapy for locally advanced cervical cancer (stage IIB - stage IVA or stage IB and IIA with several historically proven risk factors). However, the systematic lymphadenectomy is associated with higher intraoperative and postoperative risks and morbidities. The prognostic and therapeutic role of the lymphadenectomy in cases of locally advanced cervical cancer is still unclear. So far there is no study that was able to clarify if a systemic lymphadenectomy prior to primary radio(chemo)therapy brings an advantage of survival for the patients with locally advanced cancer. Although one retrospective study examined the therapeutic role of the systematic lymphadenectomy. However, here the analysis was limited only to patients with stages IA2 - IIA. In our study we aimed to analyze the influence of the systemic lymphadenectomy on the overall survival of patients with locally advanced cervical cancer. Therefore we analyzed the data of patients with stages FIGO IB2 - FIGO IVA. In order to evaluate the significance of the different prognostic factors (histological subtypes, grade, tumor stages, lymph node status) we performed an in-depth analysis.

Methods: For this retrospective study we analyzed the impact of lymphadenectomy in locally advanced cancer on the overall survival rate.

The origin of the patient data is based in the freely accessible database (SEER, in the USA). Those patients were initially diagnosed with cervical cancer between the years of 2007 and 2012. After applying the exclusion criteria a total of 4671 patients with locally advanced cervical cancer were included in this study. All remaining cases received radiotherapy.

After transferring the entire patient data to a Microsoft-Excel spreadsheet the file was imported and processed for the statistical analysis in SPSS ("IBM SPSS statistics version 25", IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

Results: Lymphadenectomy was performed in 695 cases (14,9%), only 1-3 lymph nodes were removed in 91 cases (1,9%) and 4 or more lymph nodes were removed in 604 cases (12,9%). The survival rate was significantly higher in the group of patients who had a lymphadenectomy compared to the group of patients without lymphadenectomy. Particularly in the cases of removing four or more lymph nodes we could observe significant increases in the survival. Considering all the different prognostic factors, the results suggest a significant higher survival rate for patients within the age range between 30 and 70, with squamous cell carcinoma and with adenocarcinoma, grade II and III, with tumor stages IIA, IIB, IIIB and with lymph node metastases and with tumor free lymph nodes.

Conclusions: Overall, the results of this study, in the univariate and multivariate analysis, indicate that lymphadenectomy, especially the removal of four or more than four lymph nodes, have a positive impact for survival in the majority of cases with locally advanced cervical cancer. Future prospective studies are needed to further investigate this subject.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist das dritthäufigste weibliche Genitalmalignom Deutschlands. Laut der Robert-Koch-Institut-Statistik gab es im Jahr 2014 4.540 und im Jahr 2016 4.380 neu erkrankte Patientinnen in Deutschland (Bericht vom November 2016). Die Prognose der Rate neu erkrankter Patientinnen für 2020 liegt in Deutschland bei 4.400. Die Inzidenzrate des Zervixkarzinoms ist in den letzten zehn Jahren stabil (1). Die Sterberate als Resultat des Zervixkarzinoms lag im Jahr 2014 in Deutschland bei 1.506, im Jahr 2016 bei 1.562 und im Jahr 2017 bei 1.588 Fällen mit einem mittleren Sterbealter von 65 Jahren. Mittlerweile liegt die Sterberate aufgrund des Zervixkarzinoms in Deutschland bei etwa 1.560 Frauen jährlich (1, 2).

Das mittlere Erkrankungsalter für ein Zervixkarzinom liegt in Deutschland zurzeit bei 53 Jahren. Bei präinvasiven Vorstufen des Zervixkarzinoms liegt es bei 34 Jahren (2).

Weltweit ist das Zervixkarzinom laut der letzten Daten von GLOBOCAN 2018 (Global cancer statistics) das vierthäufigste Karzinom bei Frauen, mit 569.847 Fällen an Neuerkrankungen im Jahr 2018. Weltweit liegt die Sterberate des Zervixkarzinoms bei 311.365 Fällen jährlich (3).

In den 1970er-Jahren wurde in Deutschland das Früherkennungsprogramm für das Zervixkarzinom mittels zytologischen Abstrichs (Papanicolaou-Abstrich/-Test) eingeführt. Hieraus resultierte durch die frühzeitige Erkennung zahlreicher Zervixkarzinome in relativ frühen Tumorstadien, unabhängig davon, ob es sich um ein Karzinom in situ oder ein invasives Karzinom handelte, eine Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in den letzten 50 Jahren. Anfang der 1970er-Jahre war das Zervixkarzinom das häufigste Karzinom bei Frauen. Im Jahr 2010 war es mit 2,1 Prozent der Gesamtinzidenz aller Malignome bei Frauen das zwölft häufigste Karzinom bei Frauen. 2009–2010 befanden sich in Deutschland 62 % der Zervixkarzinome bei der Erstdiagnose im Tumorstadium T1, 25 % im Tumorstadium T2, 8 % im Tumorstadium T3 und 6 % im Tumorstadium T4 (3, 4).

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die sexuell übertragene Infektion mit humanen Papillomviren (HPV) gilt als die Hauptursache und ein signifikanter Risikofaktor des Zervixkarzinoms. Die Infektion mit humanen Papillomviren, vor allem mit Viren aus der Hochrisikogruppe (HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (The International Agency for Research on Cancer, IARC) ist mit erhöhtem Risikopotenzial für die Induzierung von invasiven Zervixkarzinomen verbunden (5, 6, 7).

Im Rahmen einer Studie wurden die bereits HPV-negativ getesteten Fälle mithilfe einer HPV-Serum-Antikörper- und einer HPV-DNA-Analyse erneut untersucht, um die Prävalenzrate der HPV-Infektion bei Zervixkarzinomen weltweit zu reevaluieren. Es wurde festgestellt, dass die Inzidenzrate der Infektion mit HPV bei Zervixkarzinomen bei 99,7 % aller invasiven Zervixkarzinome liegt (8).

Bei fehlender persistierender HPV-Infektion der High-Risk-Gruppe ist das Risiko eines Zervixkarzinoms extrem niedrig (9). 90 % der Infektionen mit HPV heilen innerhalb einiger Jahre spontan (10). Nur bei 5 bis 10 % der Patientinnen persistiert die Infektion mit humanen Papillomviren.

Das Risiko des Zervixkarzinoms steigt dramatisch bei den 5 bis 10 % über Jahren persistierenden HPV-Infektionen. Die persistierenden HPV-Infektionen können zur Entwicklung präkanzerogener Vorstufen (zervikaler intraepithelialer Neoplasien, CIN) führen. Diese präkanzerogenen Vorstufen können über 5 bis 10 Jahre zu invasiven Zervixkarzinomen progredieren. Es ist immer noch nicht möglich, festzustellen, wann genau diese Progression erfolgen konnte. Daher ist es zu empfehlen, dass die CIN-III-Läsionen zur Sicherheit der Patientin unverzüglich behandelt werden (9).

Die zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) werden nach ihrem Schweregrad in CIN1 (niedriggradige Dysplasien), CIN2 (mäßiggradige Dysplasie) und CIN3 (schwere Dysplasie) klassifiziert.

Eine neue WHO-Klassifikation von Tumoren des weiblichen Reproduktionstraktes unterteilt die präkanzerogenen Vorstufen der Cervix uteri in zwei Gruppen wie folgt (11, 12):

1. Squamöse intraepitheliale Läsionen
 - a. Low grade; CIN1
 - b. High grade; CIN2/3
2. Adenocarcinoma in situ (= AIS oder ACIS)

- Andere Risikofaktoren zur Entstehung eines Zervixkarzinoms sind (13, 14, 15):

- Rauchen (> 15 Zigaretten pro Tag),
- früher Beginn der sexuellen Aktivität (< 14. Lebensjahr),
- häufig wechselnde Geschlechtspartner (> 4 in 10 Jahren),
- schlechte Sexualhygiene,
- niedriger sozioökonomischer Status,
- Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva > 5 Jahre (kombinierte orale Kontrazeptiva mit Östrogen- und Gestagenkomponente) über einen längeren Zeitraum (5 oder mehr Jahre),
- erhöhte Geburtenzahl (Multiparität),
- immunsupprimierte Patientinnen (HIV, Medikamente),
- Koinfektion mit weiteren sexuell übertragbaren Erregern (z. B. Herpes genitalis, Chlamydien, Gonokokken).

1.3 Histologische Subtypen und Grading

Zu den histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms gehören die Plattenepithelkarzinome (squamöse), sowohl verhornende als auch nicht verhornende, Adenokarzinome, adenosquamöse (Mischformen) Karzinome sowie andere seltene Subtypen wie z. B. die neuroendokrinen Karzinome (groß- oder kleinzellige) und die klarzelligen bzw. serös-papillären Karzinome.

Mit ca. 80–90 % der Fälle ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste histologische Subtyp des Zervixkarzinoms. Das Adenokarzinom ist mit ca. 5–20 % der zweithäufigste histologische Subtyp (16). Von diesen Subtypen besitzen die neuroendokrinen Karzinome eine schlechtere Prognose.

Nach Differenzierung der Tumorzellen werden die Zervixkarzinome in folgende Gradings klassifiziert (17):

- GX: Grad kann nicht ermittelt werden,
- G1: gut differenziert,
- G2: mäßig differenziert,
- G3: schlecht differenziert.

1.4 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms wird stetig optimiert und verändert auf Basis der Entwicklung der technischen bzw. diagnostischen Verfahren. Die Einteilung ermöglicht es, Informationen über die Prognose anhand der Ausbreitung zu erhalten. Es existieren zurzeit zwei Einteilungssysteme, die UICC/TNM- sowie die FIGO-Klassifikation. Im FIGO-Klassifikationssystem von 2016 wurden die im Rahmen der Diagnostik des Zervixkarzinoms erlaubten bildgebenden Verfahren (wie z. B. CT-Thorax/Abdomen/Becken, MRT, PET-CT, Zystoskopie, Rektoskopie) nicht beachtet. Dies wurde kritisiert und bemängelt.

Eine Revision der FIGO-Klassifikation für Zervixkarzinome wurde durchgeführt, die im Januar 2019 im Bericht vom FIGO-Komitee veröffentlicht wurde (18).

Durch diese Revision werden die Interpretation bildgebender und/oder pathologischer Befunde sowie die bessere klinische Beurteilung von Tumorgrößen beim Zervixkarzinom ermöglicht. Damit konnten die Nachteile der FIGO-Klassifikation von 2016 beseitigt werden. Diese Revision zeigt sämtliche Unterschiede im Vergleich zu der FIGO-Klassifikation von 2016, wie z. B.:

- Im Stadium IA wird die Messung der horizontalen Ausbreitung nicht mehr erwähnt gegenüber der Klassifikation von 2016
- Stadium IB wird in 3 Subgruppen subklassifiziert, gegenüber lediglich 2 Subgruppen in der Klassifikation von 2016:
 - IB1: invasive Karzinome ≥ 5 mm und < 2 cm in größter Ausdehnung,
 - IB2: invasive Karzinome 2–4 cm in größter Ausdehnung,
 - IB3: Tumore $\geq 4,0$ cm in größter Ausdehnung.

Grund für diese neue Gruppierung ist der Prognoseunterschied zwischen den drei aktuellen Gruppen, der bei der alten Klassifikation nicht betrachtet wurde.

- Bildgebende Verfahren oder pathologische Befunde können zur Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten herangezogen werden.
- Im Fall der Metastasierung wird vom Stadium IIIC ausgegangen:
 - IIIC1: lediglich pelviner Lymphknotenbefall,
 - IIIC2: im Fall des paraaortalen Lymphknotenbefalls.
- Die Bezeichnungen „r“ und „p“ beschreiben die Methode, die zum Staging verwendet wird, d. h. klinisch mittels Bildgebung („r“) oder pathologisch („p“). Diese Bezeichnungen sollen in der Klassifizierung aufgezeichnet werden.

Übersicht der FIGO-Klassifikation für das Zervixkarzinom (2018) (18):

FIGO-Stadium	Ausbreitungsgrad
I	Der Tumor ist begrenzt auf die Zervix.
IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels ^(a)
IA1	gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe
IA2	gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm
IB	Invasive Karzinome mit einer Stromainvasion von 5,0 mm oder mehr, der Tumor ist begrenzt auf die Zervix ^(b)
IB1	invasive Karzinome mit einer Stromainvasion von 5,0 mm oder mehr und weniger als 2 cm in größter Ausdehnung
IB2	invasive Karzinome von 2 cm oder mehr und weniger als 4 cm in größter Ausdehnung
IB3	invasive Karzinome von 4 cm oder mehr in größter Ausdehnung
II	Tumor infiltrierte über den Uterus hinaus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel = obere 2/3 der Vagina), aber ohne Infiltration des Parametriums
IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, weniger als 4,0 cm in größter Ausdehnung
IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder mehr in größter Ausdehnung
IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere und/oder mit pelvinem und/oder paraaortalem Lymphknotenbefall ^(c)
IIIA	Tumor infiltrierte das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere (sofern nicht bekannt, dass eine andere Ursache vorliegt)
IIIC	Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, unabhängig von Tumorgröße und -ausbreitung (mit r- und p-Bezeichnungen)
IIIC1	nur pelviner Lymphknotenbefall
IIIC2	paraaortaler Lymphknotenbefall
IV	Tumor infiltrierte die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
IVA	Ausbreitung des Wachstums auf benachbarte Organe
IVB	distante Metastasierung

(a): Bildgebung und Pathologie können, sofern verfügbar, in allen Stadien verwendet werden, um klinische Befunde hinsichtlich Tumorgröße und -ausmaß zu ergänzen.

(b): Die Beteiligung der vaskulären/lymphatischen Räume ändert nichts an dem Staging. Die laterale Ausdehnung der Läsion wird nicht mehr berücksichtigt.

(c): Hinzufügen der Bezeichnungen r (Bildgebung bzw. klinisch) und p (Pathologie) zur Angabe der Ergebnisse, die zur Zuordnung des Falls zu Stadium IIIC verwendet werden. Wenn die Bildgebung beispielsweise auf eine Metastasierung der Beckenlymphknoten hinweist, lautet die Stadienzuordnung Stadium IIIC1r; wenn dies durch pathologische Befunde bestätigt wird, handelt es sich um Stadium IIIC1p. Die Art der verwendeten Bildgebungsmodalität oder Pathologietechnik sollte immer dokumentiert werden. Im Zweifelsfall sollte die untere Stufe zugewiesen werden.

1.5. Prognostische Faktoren des Zervixkarzinoms

Die Tumorgröße, das Tumorstadium, der Lymphknotenbefall (pelviner, paraaortaler Lymphknotenbefall) und der Resektionsstatus sind die entscheidenden prognostischen Faktoren insbesondere bei der Therapieentscheidung hinsichtlich eines Zervixkarzinoms. Das Tumorstadium ist der wichtigste prognostische Faktor (19). Alle andere prognostische Faktoren (Lymphgefäßinfiltration (L-Status), Veneninvasion (V-Status), Invasionstiefe und Ausdehnung in mm), Grading) stellen als Einzelfaktoren keine therapeutische Relevanz. Diese Faktoren stellen therapeutische Relevanz lediglich in Kombination von mindestens 2 weiteren prognostische Faktoren.

Der Lymphknotenbefall (pelvin, paraaortal) ist ebenfalls einer der entscheidenden Faktoren bei der Therapie eines Zervixkarzinoms. Der unterschiedliche Einfluss der Mikrometastasen und Makrometastasen in pelvinen sowie paraaortalen Lymphknoten wurde bis jetzt sehr wenig untersucht (20-24). Allerdings wird in manchen Studien einen negativen Einfluss der Lymphknotenmetastasen auf die Überlebensrate beschrieben (25, 26).

Eine neue Studie, deren Ergebnisse im Jahr 2019 veröffentlicht wurden, untersuchte den Einfluss des Lymphknotenbefalls auf die Wirksamkeit bzw. Effizienz der adjuvanten Radio(chemo)therapie bei Zervixkarzinomen im Stadium IIICp nach FIGO-Klassifikation 2018. In der retrospektiven Studie wurden 1.257 Patientinnen mit diagnostizierten Zervixkarzinomen mit Tumorstadium IIICp zwischen Januar 1980 und Dezember 2017 rekrutiert. Die Patientinnen wurden entweder primär operiert (radikale Hysterektomie mit Lymphonodektomie) oder erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von radikaler Hysterektomie mit Lymphonodektomie. Insgesamt gab es 177 (14,1 %) Patientinnen mit Lymphknotenbefall (166 Patientinnen = 93,8 % mit befallenen pelvinen Lymphknoten und 11 Patientinnen = 6,2 % mit befallenen paraaortalen Lymphknoten). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 58 Monaten (Bereich 4–175 Monate) entwickelten 66 Patientinnen (37,3 %) Rezidive und 37 Patientinnen (20,9 %) starben. Eine multivariate Analyse ergab eine niedrige Überlebensrate bei paraaortalem Lymphknotenbefall (HR 2.62, 95 % CI 1.12 bis 6.11; $p = 0,025$). Die Zahl der befallenen Lymphknoten korrelierte ebenfalls mit einem schlechteren Gesamtüberleben (HR 1.06, 95 % CI 1.01 bis 1.12; $p = 0,021$). Die Anzahl der positiven Lymphknoten (1, 2 oder ≥ 3) zeigt einen signifikanten Einfluss sowohl auf das rezidivfreie Überleben ($p < 0,001$) als auch auf das Gesamtüberleben ($p = 0,001$). Das mediane rezidivfreie Überleben der Patientinnen mit einem befallenen Lymphknoten betrug 100 Monate, bei den Patientinnen mit zwei befallenen Lymphknoten betrug es 42 Monate und bei den Patientinnen mit drei oder mehr befallenen Lymphknoten lediglich 12 Monate ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied der Überlebensrate der Patientinnen mit adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie in Abhängigkeit von der Anzahl der befallenen Lymphknoten wurde ebenfalls beobachtet ($p < 0,001$). Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit adjuvanter Radio(chemo)therapie und nur einem befallenen Lymphknoten war angemessen, während das Gesamtüberleben der Patientinnen mit zwei oder mehr befallenen Lymphknoten deutlich schlechter war (27).

Die Infiltration des Stromas durch das Karzinom $\geq 66\%$ (zwei Drittel) der Stromadicke wird als tiefe Stromainfiltration definiert. Die Infiltrationstiefe ist ein signifikanter prognostischer Faktor des Gesamtüberlebens (28, 29).

Eine Unterscheidung zwischen den zwei großen histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms spielt heutzutage eine eingeschränkte Rolle in Bezug auf die Prognose. Allerdings zeigen sämtliche Subgruppen wie z. B. neuroendokrine Karzinome eine schlechtere Prognose. Die Metastasierung in die Adnexen ist im Fall eines Adenokarzinoms häufiger als bei Plattenepithelkarzinomen. Bei Adenokarzinomen liegt die Metastasierungsrate in den Adnexen beim Tumorstadium IB bei etwa 4–5 %. Daher wird die beidseitige Adnexektomie (auch bei prämenopausalen Patientinnen) im Fall eines Adenokarzinoms ab Stadium IB dringlich empfohlen (30-34).

Es wird von einer engen Korrelation zwischen dem Nachweis von Lymphgefäßinfiltraten und der Tumorgröße sowie der Stromainvasionstiefe ausgegangen. Je größer der Tumor und je tiefer die Stromainvasion, desto höher ist das Risiko der Lymphgefäßinfiltration, der Parametrieninfiltration sowie der Lymphknotenmetastasierung bei makroinvasiven Zervixkarzinomen. Für die Therapieentscheidung ist die Lymphgefäßinfiltration ebenfalls relevant, allerdings nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren (28, 35). pT1a1 Tumore gelten als Ausnahme, wo die Sentinelnodebiopsie bei pT1a1 Tumore mit Lymphgefäßinvasion empfohlen wird, Laut den deutschen Leitlinien (S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Mai 2021).

Laut den deutschen Leitlinien (Mai 2021) sollte eine adjuvante Radio(chemo)therapie bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder beim R1-Status durchgeführt werden. Beim paraaortalen Lymphknotenbefall soll eine erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Radio(chemo)therapie soll ebenfalls durchgeführt werden, falls 3 oder mehr der folgenden Risikofaktoren simultan nachgewiesen werden: Lymphgefäßinfiltration (L1), Veneninfiltration (V1), tiefe Stromainvasion ($> 2/3$), Tumorgröße > 4 cm, Grading G3.

Bei negativen Lymphknoten und R0-Status mit einem oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm) ist das Durchführen einer adjuvanten Radio(chemo)therapie eine individuelle Entscheidung.

1.6 Therapie des Zervixkarzinoms

Eine primäre Therapie des Zervixkarzinoms besteht grundsätzlich aus einer primären operativen Behandlung gefolgt in bestimmten Fällen von einer adjuvanten Radio(chemo)therapie. Eine gleichwertige Alternative besteht in einer primären kombinierten Radiochemotherapie. Die neoadjuvante Therapie, gefolgt von einer operativen Therapie, spielt eine eingeschränkte Rolle und wird lediglich in Einzelfällen eingesetzt (36,37). Ein Zervixkarzinom wird anhand der vorliegenden Befunde stadienabhängig bzw. stadienorientiert therapiert.

Bei der Therapieentscheidung werden sämtliche Faktoren wie z. B. internistische Begleiterkrankungen, der Allgemeinzustand und das Patientinnenalter zugezogen.

Zum Tumor-Staging kann ein operatives Staging oder ein radiografisches Staging z. B. mittels CT, MRT oder FDG-PET-CT durchgeführt werden. Auch bei diesen weit entwickelten bildgebenden Verfahren könnten Mikrometastasen nicht diagnostiziert werden. Um diesen Nachteil der bildgebenden Verfahren auszugleichen, kann die sonografiegesteuerte, die CT-gesteuerte Stanzbiopsie oder die Feinnadelzytologie zur histologischen Sicherung der metastasenverdächtigen Läsionen eingesetzt werden (38).

In Deutschland werden die primären operativen Verfahren bei der Therapie des Zervixkarzinoms hauptsächlich beim lokal begrenzten Zervixkarzinom (Tumorstadien IA bis IIA) durchgeführt. Ab einem Tumorstadium IIB wird ein operatives Staging mit einer anschließenden primären Radio(chemo)therapie empfohlen (25). Ein operativer Eingriff bei frühen Stadien soll abgebrochen werden, sobald Mikro- oder Makrometastasen in den Lymphknoten intraoperativ mittels eines Schnellschnittverfahrens festgestellt werden.

Die Inzidenzrate der therapiebedingten Nebenwirkungen, wie z. B. Dyspareunie, Lymphödeme, chronische Zystitiden/Proktitiden, chronische Zystitiden (5 %), rektovaginale/zystovaginale Fisteln (1–2 %), Ureterstrikturen (1–2 %), steigt bzw. verdoppelt sich fast durch kombinierte Therapiemodalitäten (adjuvante Radio(chemo)therapie nach radikaler Hysterektomie). Um diese Komplikationen zu minimieren, wird ein laparoskopisches Staging ab Stadium IA2 durchgeführt (39).

Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom (Stadium IIB bis IVa oder Stadium IB und IIA mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren) werden ein operatives Staging, ggf. laparoskopisch im Sinne einer pelvinen, ggf. einer paraaortalen Lymphonodektomie, und anschließend eine primäre Radio(chemo)therapie als Standardtherapie empfohlen (25).

Die kombinierte Radio(chemo)therapie wird als primäre, adjuvante oder in besonderen Fällen als neoadjuvante Therapie durchgeführt. Meist wird eine platinhaltige Chemotherapie als Radiosensitizer in Kombination mit der Radiotherapie verabreicht. Die begleitende platinhaltige Chemotherapie führt zu einer Reduktion der Tumormaße in 50 % der Patientinnen mit metastasierten sowie lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Diese führt ebenfalls zu Besserung der Effizienz der Radiotherapie und hat einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate und das rezidivfreie Überleben (40). Eine kombinierte Radiochemotherapie führt zu einer Verbesserung des gesamten Überlebens im Vergleich zu der alleinigen Radiotherapie (41–43). Das Bestrahlungsfeld wird anhand des Vorhandenseins eines Lymphknotenbefalls bestimmt. Der Lymphknotenbefall muss histologisch gesichert werden.

Eine operative Therapie bzw. Hysterektomie nach einer primären Radiochemotherapie wird nicht empfohlen. Die wenigen vorhandenen Studien zeigten keinen Vorteil für das gesamte Überleben durch eine sekundäre Hysterektomie (44).

1.6.1 Die operative Behandlung

Die primäre operative Therapie wird in frühen Tumorstadien (Stadium IA1, IA2, Ib1) als Mittel der Wahl betrachtet. Die operativen Techniken bei der Behandlung der frühen Stadien des Zervixkarzinoms variieren vom organerhaltenden Vorgehen (Konisation, radikale vaginale/abdominale Trachelektomie) z. B. bei bestehendem Kinderwunsch bis zur radikalen Hysterektomie mit einer pelvinen/paraaortalen Lymphonodektomie (per Laparotomie oder minimalinvasiver Chirurgie).

Eine radikale Hysterektomie wird nach Piver-Ruthledge et al. (1974) nach Radikalitätsgrad in fünf Stufen von Piver I bis Piver V wie folgend klassifiziert (45):

- **Bei Piver I** wird eine extrafasziale Hysterektomie ohne nennenswerte Mobilisierung der Ureteren durchgeführt.
- **Bei Piver II** wird eine modifiziert-radikale Hysterektomie (eine extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren) durchgeführt.
- **Bei Piver III** wird eine klassische radikale Hysterektomie mit Befreiung des Ureters vom Parametrium durchgeführt.
- **Bei Piver IV** wird eine erweiterte radikale Hysterektomie (wie bei Piver III mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, aber noch dazu die Resektion der A. vesicalis superior und der Resektion von bis zu $\frac{3}{4}$ der Vagina) durchgeführt.
- **Bei Piver V** wird eine erweiterte radikale Hysterektomie im Sinne einer Extirpation mit einer Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation durchgeführt.

Die aktuellere Klassifizierung der radikalen Hysterektomie nach Cibula und Querleu wird in 4 Typen der radikalen Hysterektomie wie folgt differenziert (46, 47):

- **Typ A (limitierte radikale Hysterektomy):** entspricht der extrafaszialen Hysterektomie mit minimaler Exzision der ventralen und dorsalen Parametrien, ohne Mobilisierung der Ureteren
- **Typ B (Resektion des Parametriums am Ureter):**
 - **Typ B1:** entspricht der modifizierten radikalen Hysterektomie, der Ureter wird von Zervix und lateralem Parametrium, ventrales Parametrium freipräpariert: teilweise Exzision des Ligamentum vesikouterin; dorsales Parametrium: teilweise Exzision des Ligamentum rektouterin-rektovaginal und der uterosakralen Peritonealfalte
 - **Typ B2:** wie bei B1 mit zusätzlich parazervikale Lymphonodektomie, ohne Resektion vaskulärer/nervaler Strukturen.

- **Typ C (Resektion des Parametriums an der Verbindung mit den Arteria und Vena Iliaca interna):**
 - Typ C1:** Das laterale Parametrium wird bis zum Iliakalgefäß reseziert, ventrales Parametrium: Exzision des Ligamentum vesikouterinum an der Harnblase mit Exzision des proximalen Teils des Ligamentum vesikovaginal, dorsales Parametrium: Exzisionsrand am Rektum (unter Schonung des Nervus hypogastricus)
 - Typ C2:** Das laterale Parametrium wird bis zum medialen Aspekt der Iliakalgefäße reseziert, ventrales Parametrium: Exzision an der Harnblase, dorsales Parametrium: Exzisionsrand am Sakrum (Nervus hypogastricus wird mitreseziert)
- **Typ D:** der laterale Exzisionsrand reicht bis zur lateralen Beckenwand mit Exzision der Arteria und Vena iliaca internae, ventrales Parametrium: Exzision an der Harnblase, dorsales Parametrium: Exzisionsrand am Sakrum, ohne Nerve-Sparing-Vorgehen.

Eine radikale Hysterektomie kann laparoskopisch oder offen chirurgisch per Laparotomie durchgeführt werden. Vorteile der laparoskopischen radikalen Hysterektomie sind geringeres Infektionsrisiko, weniger Blutverlust sowie schnellerer Wundheilungsprozess und somit eine kürzere stationäre Aufenthaltsdauer im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie per Laparotomie (48).

In einer aktuellen epidemiologischen Analyse von 2018 wurde die gesamte Überlebensrate der Patientinnen mit Zervixkarzinom im Stadium IA2 oder IB1 nach einem minimalinvasiven Vorgehen und nach Laparotomie untersucht und verglichen. Es wurde beobachtet, dass die gesamte Überlebensrate der Patientinnen mit einer minimalinvasiven radikalen Hysterektomie signifikant niedriger als die gesamte Überlebensrate der Patientinnen mit Laparotomie war. Allerdings existieren bis jetzt keine ausreichenden Daten zum Langzeitüberleben, die in randomisierten Studien oder größeren Beobachtungsstudien ermittelt wurden (49). Die Ergebnisse dieser Analyse waren vergleichbar mit den Ergebnissen des „Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) Trial“, in dem ein Vergleich der Überlebensrate zwischen minimalinvasivem Vorgehen und Laparotomie durchgeführt wurde. Die gesamte Überlebensrate und das rezidivfreie Überleben waren in der Patientinnengruppe mit minimalinvasivem Vorgehen signifikant niedriger (50).

- **Die Lymphonodektomie:**

Der Lymphknotenstatus ist ein entscheidender Faktor in der Therapieplanung eines Zervixkarzinoms dahingehend, ob eine primäre Radiochemotherapie oder eine primäre radikale Operation durchgeführt werden soll. Außerdem ist er ein wichtiger Prognosefaktor, da die Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eine deutliche schlechtere Prognose aufweisen. Die systematische Lymphonodektomie ist mit intra- und postoperativen Komplikationen wie z. B. Lymphozelen, Lymphödemen, Schwellungen der Beine und Parästhesien verbunden (27).

- Die systemische radikale Lymphonodektomie:

In der Literatur wird beschrieben, dass sich manche Fälle des Zervixkarzinoms sich anfangs lokoregional ausbreiten (z. B. regionale Lymphknotenmetastasen) und dann fernmetastasieren, während andere Zervixkarzinome in früheren Tumorstadien sich mit frühen Metastasen präsentieren (51, 52).

Im Rahmen einer systematischen pelvinen Lymphadenektomie werden die Lymphknoten im Bereich der Beckengefäße (Arteria iliaca externa und interna, Arteria iliaca communis, die Arteria und Vena obturatoria) entfernt. Im Fall des pelvinen Lymphknotenbefalls muss die paraaortale Lymphonodektomie erfolgen. Diese erfolgt entlang der Aorta bzw. Vena Cava bis zum Abgang bzw. Einmündung der Nierengefäße.

In der Literatur wird eine bestimmte Zahl der zu entfernen Lymphknoten nicht beschrieben, allerdings wird in den deutschen Leitlinien eine Entfernung von ca. 15 bis 20 pelvinen Lymphknoten und 8 bis 10 paraaortalen Lymphknoten empfohlen, um den Eingriff (die Lymphonodektomie) als adäquat zu bezeichnen.

Eine Studie untersuchte die therapeutische Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom der frühen Stadien. In der Studie wurde eine Analyse der SEER-Datenbank (the Surveillance, Epidemiology, and End Results database) durchgeführt. Die Analyse wurde auf Patientinnen mit den Tumorstadien IA2–IIA begrenzt (n = 5.522). All diese Patientinnen wurden operiert. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Patientinnen mit Lymphonodektomie, insbesondere nodal-negative, eine bessere Überlebensrate haben als die Patientinnen ohne Lymphonodektomie (53).

Die Ergebnisse einer anderen Studie zeigten, dass die Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ebenfalls von einer Entfernung der Lymphknoten (im Sinne eines operativen Stagings), insbesondere makroskopisch befallener Lymphknoten, profitieren und eine bessere Überlebensrate haben (54).

- Selektives Lymphknotenstaging:

Beim selektiven Lymphknotenstaging wird eine repräsentative Anzahl der Lymphknoten entfernt. Die entfernten Lymphknoten werden histologisch untersucht, um die Diagnose bzw. Tumorstadium zu sichern. Bezüglich das Nutzen dieser Technik liegen keine valide Daten vor, daher wird dieses Vorgehen nicht mehr empfohlen, laut der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Mai 2021.

- Sentinel-Lymphonodektomie:

Bei einer Sentinel-Lymphonodektomie werden die präoperativ mittels Patentblau und radioaktiven Tracers, oder intraoperativ mittels Indocyaningrün, markierten/dargestellten Sentinel-Lymphknoten

beidseits entfernt. Mittlerweile ist die intraoperative Darstellung der Sentinel-Lymphknoten mittels ICG der kombinierten Darstellung mittels radioaktivem Tracer und Patentblau mindestens gleichwertig.

In einem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass ICG im Vergleich zur Kombination aus Technetium und Patent Blau gleichwertige Detektionsraten erzielt (OR 0,96; 95 %: KI 0,45–2,02; $p = 0,91$). In der Detektion von bilateralen Lymphknoten war ICG der Kombination von Patentblau und Radioaktivem Tracer tendenziell überlegen, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen (OR 0,37; 95 % KI 0,07–2,12; $p = 0,27$) (55).

Die alleinige Sentinel-Lymphonodektomie sollte eingesetzt werden bei Primärtumoren im Stadium T1A1 L1, im Stadium FIGO IA2 und im Stadium T1B1 (Tumorgröße < 2 cm). Die Darstellung der Sentinel-Lymphknoten muss beidseitig erfolgen und alle dargestellten Lymphknoten müssen entfernt werden (56-60).

In den meisten Studien wird die Sentinel-Lymphonodektomie in Kombination mit einer radikalen Lymphonodektomie durchgeführt. Bis jetzt gibt es keinerlei Daten bezüglich Überleben. Daher ist das Nutzen der Sentinel-Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom bislang kein Standardverfahren für alle Stadien und nur bedingt möglich (56-60).

1.6.2 Radio(chemo)therapie:

Ab einem FIGO-Stadium IIB wird eine primäre Radio(chemo)therapie favorisiert, laut der Empfehlung der S3 -Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Mai, 2021.

Eine adjuvante Radiochemotherapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs wird nach einer primären operativen Therapie bei histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen pelvin (pN1) oder beim R1-Status indiziert. Beim paraaortalen Lymphknotenbefall wird eine erweiterte adjuvante Radio(chemo)therapie inklusive Lymphabflussgebiete des histologisch nachgewiesenen Bereichs indiziert. Eine adjuvante Radio(chemo)therapie soll durchgeführt werden, falls 3 oder mehr der folgenden Risikofaktoren simultan nachgewiesen werden: Lymphgefäßinfiltration (L1), Veneninfiltration (V1), tiefe Stromainvasion (> 2/3), Tumorgröße > 4 cm, Grading G3.

Bei negativen Lymphknoten und R0-Status mit einem oder 2 Risikofaktoren (L1, V1, tiefe Stromainvasion, Tumorgröße > 4 cm) ist das Durchführen einer adjuvanten Radio(chemo)therapie eine individuelle Entscheidung.

Im Fall der Fernmetastasierung (M1: Organmetastasen, Peritonealkarzinose, Ovarmetastasen) wird eine systemische Chemotherapie empfohlen. Eine Radiotherapie wird nur bei Blutungsproblematik als blutstillende Maßnahme indiziert.

2. Zielsetzung und Fragestellung

Wie dargestellt ist der Lymphknotenbefall ein entscheidender Prognosefaktor beim Zervixkarzinom und spielt eine große Rolle bei der Behandlungsplanung. Die systemische Lymphonodektomie ist allerdings mit einer erhöhten intra- und postoperativen Morbidität verbunden. Die prognostische bzw. therapeutische Bedeutung einer Lymphonodektomie bei einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom ist bisher nicht ausreichend untersucht. Bis jetzt gibt es keine Studie, die mit hoher Aussagekraft zeigen konnte, ob eine systemische Lymphonodektomie vor dem Beginn der primären Radiochemotherapie einen Überlebensvorteil für die Patientinnen aufweist.

Es gibt bisher eine retrospektive Studie, die die therapeutische Rolle der systemischen Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom untersuchte. Allerdings wurde die Analyse auf Patientinnen mit den Tumorstadien IA2–IIA begrenzt (53).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine systemische Lymphonodektomie bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Die Daten von Patientinnen mit Tumorstadien von FIGO IB2 bis FIGO IVa werden analysiert. Eine Analyse der unterschiedlichen Prognosefaktoren (histologische Subtypen, Malignitätsgrad, Tumorstadien, Lymphknotenstatus) wird ebenfalls durchgeführt, um die Aussagekraft der einzelnen Prognosefaktoren evaluieren zu können.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign:

1. Es handelt sich um die Auswertung einer frei zugänglichen Datenbank (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program) in den USA (SEER Program Coding and Staging Manual 2014, Cervix Uteri C530–C539).
2. Die SEER-Daten von Patientinnen mit Zervixkarzinom, die zwischen 2004 und 2012 behandelt wurden, wurden am 1. März 2016 nach Erhalt der erforderlichen Autorisierung unter Verwendung der SEER ID: 14859-Nov 2015 online abgerufen. Die Programmversion 8.2.1 wurde verwendet, die Daten stammten vom November 2014.
3. Diese Daten stammen von Patientinnen, bei denen die Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms zwischen 2004 und 2012 festgestellt wurde. Mit diesem Datensatz sind insgesamt 18.138 Fälle in dem System registriert, unabhängig von Patientinnenalter, Art des Tumors, Tumorstadium und Operationsart sowie davon, ob die Patientinnen überhaupt operiert oder postoperativ bestrahlt wurden.
4. Bei diesem Forschungsvorhaben handelt es sich um eine retrospektive deskriptive Studie. In dieser Studie werden all die Patientinnen mit einem lokalen fortgeschrittenen Zervixkarzinom (mit einem Tumorstadium FIGO IB2 bis FIGO IVA) nach Anwendung der Ausschlusskriterien eingeschlossen.

5. **Ausschlusskriterien:**

Die Daten wurden ausgewertet und ausgeschlossen wurden alle Patientinnen:

- a. mit einer Fernmetastasierung (außer einem paraaortalen Lymphknotenbefall), also alle Patientinnen mit M1, IVB, oder M NA,
 - b. mit einem Tumorstadium pT1a,
 - c. mit den Tumorstadien INOS, IINOS, IIINOS,
 - d. mit chirurgischen Eingriffen beschränkt auf die Zervix (z. B. Local tumor destruction, Photodynamic therapy [PDT], Electrocautery, Cryosurgery, Laser, Loop Electrocautery Excision Procedure [LEEP], Laser Ablation, Thermal Ablation & Konisation),
 - e. bei denen nicht bekannt ist, ob eine chirurgische Behandlung durchgeführt wurde oder nicht,
 - f. bei denen nicht bekannt ist, ob eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde oder nicht,
 - g. mit unbekannter Zahl der chirurgisch entfernten regionalen Lymphknoten,
 - h. bei denen eine Probeentnahme oder eine Aspiration der regionalen Lymphknoten durchgeführt wurde (NOS),
 - i. die nicht bestrahlt wurden.
6. Nach Applizieren der oben genannten Ausschlusskriterien erfüllten 4.671 Patientinnen diese und wurden in die Studie eingeschlossen.
7. Die Patientinnen mit einem lokalen fortgeschrittenen Zervixkarzinom, die mit einer primären Radio(chemo)therapie behandelt wurden, werden eingestuft bzw. eingruppiert: eine Subgruppe der Patientinnen mit einer vorherigen Operation inklusive Lymphonodektomie mit anschließender Bestrahlung und eine zweite Subgruppe von Patientinnen, die ohne vorherige Lymphonodektomie bestrahlt wurden. Die gesamten Überlebensraten beider Gruppen bei jedem einzelnen prognostischen Faktor werden verglichen, um die Fragestellung unserer Studie zu beantworten.
- Eine zweite Einteilung erfolgte, in der die Patientinnen in 3 Subgruppen geteilt wurden: eine Subgruppe mit Lymphonodektomie (1 bis 3 Lymphknoten wurden entfernt), eine andere Subgruppe ebenfalls mit Lymphonodektomie (allerdings wurden 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) und eine letzte Subgruppe ohne Lymphonodektomie. Die Daten wurden analysiert, um die gesamten Überlebensraten der 3 Gruppen zu vergleichen.
8. Die Radiotherapie erfolgte bei den in dieser Studie rekrutierten Patientinnen in Form von Beam Radiation, radioaktiven Implantaten, Radioisotopen oder einer Kombination von Beam Radiation mit radioaktiven Implantaten oder Isotopen.
9. Die Stadieneinteilung erfolgte entsprechend dem Stagingssystem FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique 2010) und der TNM-Einteilung (UICC 2010).

3.2 Statistische Analyse

- Der gesamte Patientinnendatensatz wurde zunächst tabellarisch in eine Microsoft-Excel-Tabelle überführt, anschließend für die statistische Analyse in SPSS importiert und aufbereitet. Es wurde dafür die SPSS-Version „IBM SPSS Statistics Version 25“ (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) verwendet.
- Die statistische Analyse fokussierte sich auf die Bewertung, den Vergleich und eine sinnvolle Darstellung der Überlebenszeit, die in Monaten angegeben wird, für den Faktor „Lymphonodektomie“ sowie zwischen den Patientinnengruppen mit unterschiedlichen demografischen und klinischen Kriterien. Die Kriterien sind, bis auf das Alter, kategoriale Schichtvariablen, die sich auf die Zielvariable „Überlebenszeit“ mithilfe der ausgewählten Kaplan-Meier-Schätzung als verschiedene Überlebensfunktionen darstellen und mit entsprechenden Logrank-Tests auswerten und untereinander vergleichen ließen. Hiermit konnte eine univariate Analyse einzelner Prognosefaktoren durchgeführt werden. Um die diskrete Variable „Alter der Patientinnen“ in die Analyse mit einzubeziehen, wurden 6 sinnvolle Altersklassen gebildet, wodurch auch hier eine kategoriale Variable „Age group“ als Schichtvariable in die Kaplan-Meier-Schätzung einfließt.
- Als multivariate Analyse der Prognosefaktoren wurde eine Cox-Regressionsanalyse mit Hazard Ratio durchgeführt, um die Aussagekraft der einzelnen Prognosefaktoren evaluieren zu können.
- In dieser retrospektiven Studie wurde aufgrund der vorliegenden Datenstruktur kein festes Studienzeitende festgelegt. Dies bot sich aufgrund der hohen Patientinnenzahlen für die Teststatistik mit unterschiedlichsten Beobachtungszeiträumen der jeweiligen Kliniken an, um den Nutzen einer Lymphonodektomie über einen möglichst langfristigen Zeitraum bewerten zu können.

So endet die Überlebenszeitfunktion jeweils mit einer Zensur „Alive“ durch die am spätesten stattfindende Nachkontrolle. Diese Betrachtungsweise kann den Nachteil haben, dass die Darstellung der Überlebensfunktion, vor allem bei Untergruppierungen mit geringen Fallzahlen, ein eintretendes Ereignis (Tod) zum Ende des Beobachtungszeitraums in der Überlebenszeitfunktion überpräsentiert. Bei der Ergebnisinterpretation der Vergleichswerte wird daher in dieser Dissertation darauf explizit Rücksicht genommen.
- In dieser Studie sind die Mittelwerte und die Mediane nicht repräsentativ, da viele Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zensiert sind, am Ende der Datenerhebung über 50 % der Patientinnen überleben und auch durch den langen Betrachtungszeitraum.
- Die grafische Darstellung der geschätzten Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier mit der Angabe des zugehörigen P-Wertes des Logrank-Tests und der wichtigen Fallzahlen erfolgte im Überlebensdiagramm. Der Logrank-Test dient explizit zum paarweisen Vergleich der unabhängigen Lymphonodektomie Stichproben mit Überlebenszeiten allgemein und in den Schichtvariablen.

- Es handelt sich um eine explorative, deskriptive Studie. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen angewendet. Dennoch sollen im Folgenden Testergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant bezeichnet werden. Diese sollten aber rein explorativ interpretiert werden. Alle Tests werden auf dem zweiseitigen 5 %-Niveau durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse des Patientinnenkollektivs und der potenziellen Prognosefaktoren

4.1.1 Patientinnenalter

In dem Patientinnenkollektiv war die jüngste Patientin bei der Erstdiagnose 20 Jahre alt, während die älteste Patientin 102 Jahre alt war. Der Altersmedian betrug bei den Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose 52,44 Jahre mit einer Standardabweichung von 14,478.

Die Patientinnen werden nach Alter bei der Erstdiagnose in 6 Gruppen unterteilt. 3,27 % der Patientinnen hatten ein Alter zwischen 20 und 29 Jahren (n = 153), 16,07 % ein Alter zwischen 30 und 39 Jahren (n = 751), 26,41 % ein Alter zwischen 40 und 49 Jahren (n = 1234), 24,76 % ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren (n = 1157), 15,35 % der Patientinnen hatten ein Alter zwischen 60 und 69 Jahren (n = 717) und 14,11 % der Patientinnen hatten ein Alter ≥ 70 Jahre (n = 659).

In Tabellen 1 und 1 werden die detaillierten Patientinnenzahlen bezüglich der Lymphonodektomie gezeigt.

Tabelle 1: Zusammenfassung des Patientinnenalters

Altersgruppe	Lymphknoten entfernt	Gesamtzahl	
		ahl	Prozent
20–29	keine Lymphonodektomie	105	68,63 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	48	31,37 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	153	3,27 % der gesamten Patientinnenzahl
30–39	keine Lymphonodektomie	568	75,63 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	183	24,4 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	751	16,07 % der gesamten Patientinnenzahl
40–49	keine Lymphonodektomie	1.054	85,41 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	180	14,59 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	1.234	26,41 % der gesamten Patientinnenzahl
50–59	keine Lymphonodektomie	1.012	87,47 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	145	12,53 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	1.157	24,76 % der gesamten Patientinnenzahl
60–69	keine Lymphonodektomie	631	88,01 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	86	11,99 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	717	15,35 % der gesamten Patientinnenzahl
≥ 70	keine Lymphonodektomie	606	91,96 % der Pat. dieser altersgruppe
	Lymphonodektomie	53	8,04 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	659	14,11 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 2: Zusammenfassung der Fallbearbeitung in unterschiedlichen Altersgruppen
(Lymphonodektomie: 1–3 Lymphknoten entfernt 4 und mehr Lymphknoten entfernt und keine Lymphonodektomie)

Altersgruppe	Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamt zahl	Prozent
20–29	keine Lymphonodektomie	105	68,63 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	2	1,31 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	46	30,06 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	153	3,27 % der gesamten Patientinnenzahl
30–39	keine Lymphonodektomie	568	75,63 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	22	2,93 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	161	21,44 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	751	16,07 % der gesamten Patientinnenzahl
40–49	keine Lymphonodektomie	1.054	85,41 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	27	2,19 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	153	2,40 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	1.234	26,41 % der gesamten Patientinnenzahl
50–59	keine Lymphonodektomie	1.012	87,47 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	21	1,82 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	124	10,72 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	1.157	24,76 % der gesamten Patientinnenzahl
60–69	keine Lymphonodektomie	631	88,01 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	10	1,39 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	76	10,60 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	717	15,35 % der gesamten Patientinnenzahl
≥ 70	keine Lymphonodektomie	606	91,96 % der Pat. dieser altersgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	9	1,37 % der Pat. dieser altersgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	44	6,68 % der Pat. dieser altersgruppe
	insgesamt	659	14,11 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

4.1.2 Histologische Subtypen der Tumoren

Hier zeigt sich, dass das Plattenepithelkarzinom mit 82,57 % (n = 3.857) der häufigste histologische Subtyp des Zervixkarzinoms ist. Das Adenokarzinom ist der zweithäufigste histologische Subtyp mit 12,75 % (n = 596).

1,11 % der gesamten Patientinnenzahl hatten endometrioides Karzinome (n = 52). 3,33 % der Patientinnen (n = 156) hatten adenosquamöses Karzinome und 0,21 % (n = 10) neuroendokrine Karzinome. (Tabelle. 3 und 4)

Tabelle 3: Zusammenfassung der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Tumoren mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie

Histologische Gruppierungen	Lymphknoten entfernt	Gesamtzahl	Prozent
Plattenepithelkarzinom	keine Lymphonodektomie	3.343	86,67 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Lymphonodektomie	514	13,33 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	3.857	82,57 % der gesamten Patientinnenzahl
Adenokarzinom	keine Lymphonodektomie	477	80,03 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Lymphonodektomie	119	19,97 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	596	12,75 % der gesamten Patientinnenzahl
endometrioides Karzinom	keine Lymphonodektomie	38	73,08 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Lymphonodektomie	14	26,92 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	52	1,11 % der gesamten Patientinnenzahl
adenosquamöses Karzinom	keine Lymphonodektomie	110	70,51 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Lymphonodektomie	46	29,49 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	156	3,33 % der gesamten Patientinnenzahl
neuroendokrines Karzinom	keine Lymphonodektomie	8	80 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Lymphonodektomie	2	20 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	10	0,21 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 4: Zusammenfassung der unterschiedlichen histologischen Subtypen der Tumoren mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

Histologische Gruppe	Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamt zahl	Prozent
Plattenepithelkarzinom	keine Lymphonodektomie	3.343	86,67 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	69	1,79 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	445	11,54 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	3.857	82,57 % der gesamten Patientinnenzahl
Adenokarzinom	keine Lymphonodektomie	477	80,03 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	14	2,35 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	105	17,62 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	596	12,75 % der gesamten Patientinnenzahl
endometrioides Karzinom	keine Lymphonodektomie	38	73,08 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	2	3,85 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	12	23,08 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	52	1,11 % der gesamten Patientinnenzahl
adenosquamöses Karzinom	keine Lymphonodektomie	110	70,51 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	5	3,21 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	41	26,28 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	insgesamt	156	3,33 % der gesamten Patientinnenzahl
neuroendokrines Karzinom	keine Lymphonodektomie	8	80 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	1	10 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	1	10 % der Pat. dieser histo. Gruppe
	Insgesamt	10	0,21 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

4.1.3: Malignitätsgrad

In dieser Studie bzw. in diesem Datensatz wurden die Patientinnen anhand des Malignitätsgrads wie folgt in 4 Gruppen geteilt:

Grad I: gut differenziert,

Grad II: mäßig differenziert,

Grad III: schlecht differenziert,

Grad IV: undifferenziert; anaplastisch.

Die Daten ergeben 280 Patientinnen (5,99 %) mit Tumoren des Malignitätsgrads I, 2.091 Patientinnen (44,76 %) mit Tumoren des Malignitätsgrads II, 2.191 Patientinnen (46,90 %) mit Tumoren des Malignitätsgrads III und 109 Patientinnen (2,33 %) mit Tumoren des Malignitätsgrads IV. Eine weitere Subklassifizierung wurde nach Entfernung der Lymphknoten und Zahl der entfernten Lymphknoten durchgeführt. (Tabelle 5 und 6)

Tabelle 5: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie

Grad	Lymphknoten entfernt	Gesamtzahl	Prozent
I	keine Lymphonodektomie	237	84,64 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	Lymphonodektomie	43	15,36 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	280	5,99 % der gesamten Patientinnenzahl
II	keine Lymphonodektomie	1.801	86,13 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	Lymphonodektomie	290	13,87 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	2.091	44,76 % der gesamten Patientinnenzahl
III	keine Lymphonodektomie	1.857	84,76 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	Lymphonodektomie	334	15,24 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	2.191	44,76 % der gesamten Patientinnenzahl
IV	keine Lymphonodektomie	81	74,31 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	Lymphonodektomie	28	25,69 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	109	2,33 % der gesamten Patientinnenzahl
	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 6: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie

Grad	Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamtzahl	Prozent
I	Keine Lymphonodektomie	237	84,64% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	6	2,14% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	37	13,21% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	280	5,99% der gesamten Patientinnenzahl
II	keine Lymphonodektomie	1.801	86,13% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	36	1,72% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	254	12,15% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	2.091	44,76% der gesamten Patientinnenzahl
III	Keine Lymphonodektomie	1.857	84,76% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	45	2,05 % der Pat. dieser Grad-Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	289	13,19% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	2.191	44,76% der gesamten Patientinnenzahl
IV	keine Lymphonodektomie	81	74,31% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	4	3,67% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	24	22,02% der Pat. dieser Grad-Gruppe
	insgesamt	109	2,33% der gesamten Patientinnenzahl
	insgesamt	4.671	100% der gesamten Patientinnenzahl

4.1.4 Tumorstadien (AJCC-Stadien):

Die Daten ergeben 10,93 % Patientinnen (n = 511) mit Tumorstadium IB2, 9,37 % der Patientinnen (n = 438) mit Tumorstadium IIA, 29,09 % der Patientinnen (n = 1.359) mit Tumorstadium IIB, 3,61 % der Patientinnen (n = 169) mit Tumorstadium IIIA, 42,56 % der Patientinnen (n = 1.988) mit Tumorstadium IIIB und 4,41 % der Patientinnen (n = 206) mit Tumorstadium IVA. (Tabelle. 7 und 8)

Tabelle 7: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie

Tumorstadium	Lymphknoten entfernt	Gesamt zahl	Prozent
IB2	keine Lymphonodektomie	399	78,08 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	112	21,92 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	511	10,93 % der gesamten Patientinnenzahl
IIA	keine Lymphonodektomie	375	85,62 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	63	14,38 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	438	9,37 % der gesamten Patientinnenzahl
IIB	keine Lymphonodektomie	1.236	90,95 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	123	9,05 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	1.359	29,09 % der gesamten Patientinnenzahl
IIIA	keine Lymphonodektomie	158	93,49 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	11	6,51 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	169	3,61 % der gesamten Patientinnenzahl
IIIB	keine Lymphonodektomie	1.616	81,29 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	372	18,71 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	1.988	42,56 % der gesamten Patientinnenzahl
IVA	keine Lymphonodektomie	192	93,20 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Lymphonodektomie	14	6,80 % der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	insgesamt	206	4,41 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100% der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 8: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie

Tumorstadium	Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamt zahl	Prozent
IB2	keine Lymphonodektomie	399	78,08% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	19	3,72% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	93	18,20% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	511	10,93 % der gesamten Patientinnenzahl
IIA	keine Lymphonodektomie	375	85,62% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	5	1,14% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	58	13,24% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	438	9,37 % der gesamten Patientinnenzahl
IIB	keine Lymphonodektomie	1.236	90,95% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	18	1,32% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	105	7,73% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	1.359	29,09 % der gesamten Patientinnenzahl
IIIA	keine Lymphonodektomie	158	93,49% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	5	2,96% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	6	3,55% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	169	3,61 % der gesamten Patientinnenzahl
IIIB	keine Lymphonodektomie	1616	81,29% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	40	2,01% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	332	16,70% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	1.988	42,56 % der gesamten Patientinnenzahl
IVA	keine Lymphonodektomie	192	93,20% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	4	1,94% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	10	4,85% der Pat. dieser Tumorstadiumsgruppe
	Insgesamt	206	4,41 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	Insgesamt	4.671	100% der gesamten Patientinnenzahl

4.1.5: Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall)

Die Daten ergeben 71,93 % der Patientinnen (n = 3.360) mit tumorfreien Lymphknoten und 28,06 % der Patientinnen (n = 1.311) mit befallenen Lymphknoten. (Tabelle 9 und 10)

Die Fälle mit befallenen Lymphknoten (N1) wurden bei Tumorstadien IIIB und IVA beobachtet. Im Tumorstadium IIIB waren die Lymphknoten bei 94,58% (n=1240) der betroffenen Patientinnen befallen. Im Tumorstadium IVA waren die Lymphknoten lediglich bei 5,4% (n=71) der Patientinnen befallen. (Tabelle 11)

Tabelle 9: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie

N	Lymphknoten entfernt	Gesamtzahl	Prozent
N0	keine Lymphonodektomie	3.013	89,67% der Pat. dieser Gruppe
	Lymphonodektomie	347	10,33% der Pat. dieser Gruppe
	Insgesamt	3.360	71,93% der gesamten Patientinnenzahl
N1	keine Lymphonodektomie	963	73,46% der Pat. dieser Gruppe
	Lymphonodektomie	348	26,54% der Pat. dieser Gruppe
	insgesamt	1.311	28,06% der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100% der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 10: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und ohne Lymphonodektomie

N	Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamt Zahl	Prozent
N0	keine Lymphonodektomie	3.013	89,67% der Pat. dieser Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	54	1,61% der Pat. dieser Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	293	8,72% der Pat. dieser Gruppe
	insgesamt	3.360	71,93 % der gesamten Patientinnenzahl
N1	keine Lymphonodektomie	963	73,46% der Pat. dieser Gruppe
	1 bis 3 Lymphknoten entfernt	37	2,82% der Pat. dieser Gruppe
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	311	23,72% der Pat. dieser Gruppe
	insgesamt	1.311	28,06 % der gesamten Patientinnenzahl
insgesamt	insgesamt	4.671	100 % der gesamten Patientinnenzahl

Tabelle 11 Zusammenfassung der Lymphknotenstatus in unterschiedlichen Tumorstadien

Tumorstadium	Lymphknotenstatus			
		N0	N1	Gesamt
IB2		511	0	511
IIA		438	0	438
IIB		1359	0	1359
IIIA		169	0	169
IIIB		748	1240	1988
IVA		135	71	206
Gesamt		3360	1311	4671

4.2 Einfluss der Lymphonodektomie auf das Gesamtüberleben,

Überlebensanalyse:

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Lymphonodektomie auf die gesamte Überlebensrate des gesamten Patientinnenkollektivs ohne Betrachtung der anderen Variablen untersucht. Die Patientinnen werden in zwei Gruppen, eine Gruppe mit Lymphonodektomie und eine zweite Gruppe ohne Lymphonodektomie, unterteilt. Die Daten ergeben 3.976 Patientinnen (85,1 %) ohne Lymphonodektomie und 695 Patientinnen (14,9 %) mit Lymphonodektomie. (Tabelle 12)

Eine andere Gruppierung der Patientinnen erfolgt in 3 Gruppen, eine Gruppe ohne Lymphonodektomie (n = 3.976, 85,1 %), eine Gruppe mit Lymphonodektomie von 1–3 entfernten Lymphknoten (n = 91, 1,9 %) und eine Gruppe mit Lymphonodektomie von 4 oder mehr entfernten Lymphknoten (n = 6,4, 12,9 %). (Tabelle 13)

Beim Vergleich der zwei Gruppen (Lymphonodektomie und keine Lymphonodektomie) hatten die Patientinnen mit Lymphonodektomie unabhängig von anderen Prognosefaktoren ein signifikant längeres Gesamtüberleben ($p = ,00$). (Tabelle 14 und Abbildung 1)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den Gruppen keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie (1 bis 3 Lymphknoten entfernt) waren die Ergebnisse leicht signifikant ($p = ,043$) mit einem positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben der Lymphonodektomiegruppe (1 bis 3 Lymphknoten entfernt). (Tabelle 15 und Abb. 2)

Dieser Unterschied war stark signifikant ($p = ,00$) beim Vergleich der Teststatistik zwischen den Gruppen keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie (4 oder mehr Lymphknoten entfernt).

Die Lymphonodektomiegruppe (4 oder mehr Lymphknoten entfernt) zeigt ein signifikant längeres Gesamtüberleben. (Tabelle 15 und Abbildung 2)

Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen Lymphonodektomie (1 bis 3 Lymphknoten entfernt) und Lymphonodektomie (4 oder mehr Lymphknoten entfernt) ($p = ,183$).

Insgesamt betrug die Überlebensrate ohne Berücksichtigung der anderen prognostischen Faktoren bei der Subgruppe keine Lymphonodektomie 69,2 % nach 24 Monaten, 57,1 % nach 48 Monaten, 51,1 % nach 72 Monaten und 46,9 % nach 96 Monaten.

Bei der Subgruppe Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate bei den gesamten Ergebnissen ohne Betrachtung der prognostischen Faktoren 79,4 % nach 24 Monaten, 71,5 % nach 48 Monaten, 64,3 % nach 72 Monaten und 60,8 % nach 96 Monaten.

Bei der Subgruppe Lymphonodektomie (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate bei den gesamten Ergebnissen ohne Betrachtung der prognostischen Faktoren 85,8 % nach 24 Monaten, 76,7 % nach 48 Monaten, 69,2 % nach 72 Monaten und 67,8 % nach 96 Monaten.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Zahlen der Patientinnen mit und ohne Lymphonodektomie

Lymphknoten entfernt	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			H	Prozent
keine Lymphonodektomie	3.976	1.540	2.436	61,3 %
Lymphonodektomie	695	184	511	73,5 %
gesamt	4.671	1724	2.947	63,1 %

Tabelle 13: Zusammenfassung der Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

Zahl der entfernten Lymphknoten	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	zensiert	
			N	Prozent
keine Lymphonodektomie	3.976	1.540	2.436	61,3 %
1 bis 3 Lymphknoten entfernt	91	29	62	68,1 %
4 oder mehr Lymphknoten entfernt	604	155	449	74,3 %
gesamt	4.671	1.724	2947	63,1 %

Tabelle 14: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie)

	Lymphknoten entfernt	keine Lymphonodektomie		Lymphonodektomie	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Logrank (Mantel-Cox)	keine Lymphonodektomie			60,874	,000
	Lymphonodektomie	60,874	,000		

Tabelle 15: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

	Zahl der entfernten Lymphknoten	keine Lymphonodektomie		1–3 Lymphknoten entfernt		4 oder mehr Lymphknoten entfernt	
		Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Logrank (Mantel-Cox)	keine Lymphonodektomie			4,110	,43	58,836	,000
	1–3 Lymphknoten entfernt	4,110	,043			1,776	,183
	4 oder mehr Lymphknoten entfernt	58,836	,000	1,776	,183		

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das gesamte Patientinnenkollektiv und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert und Lymphonodektomie zensiert)

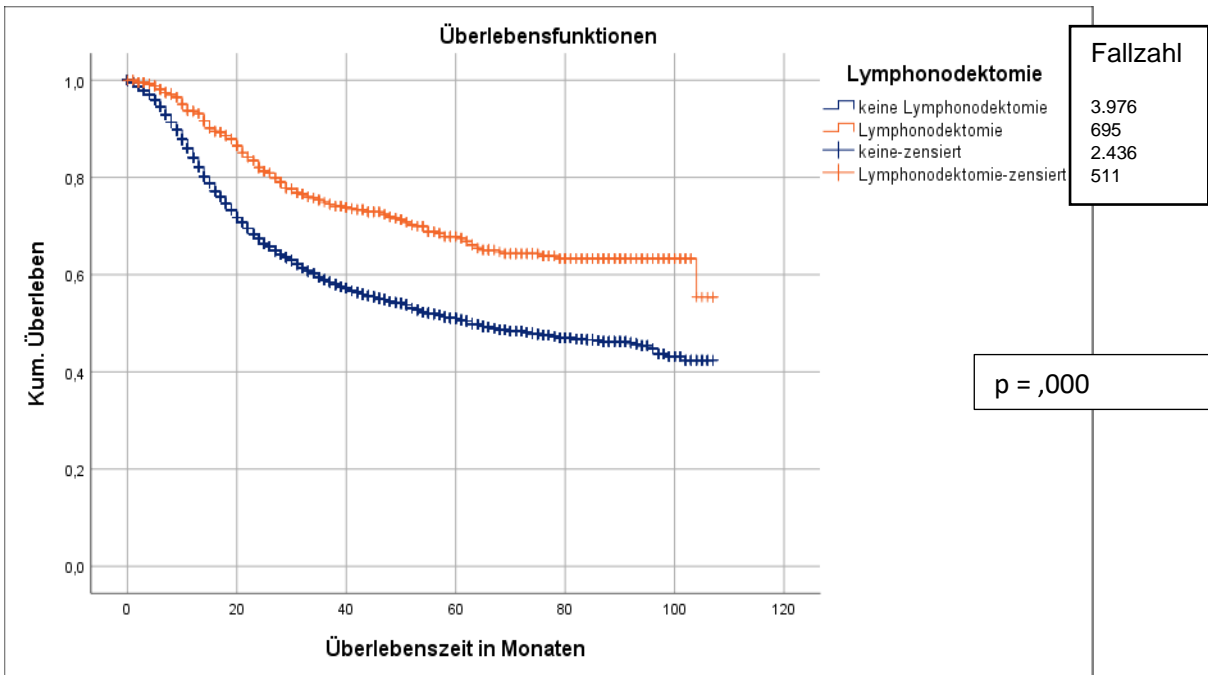
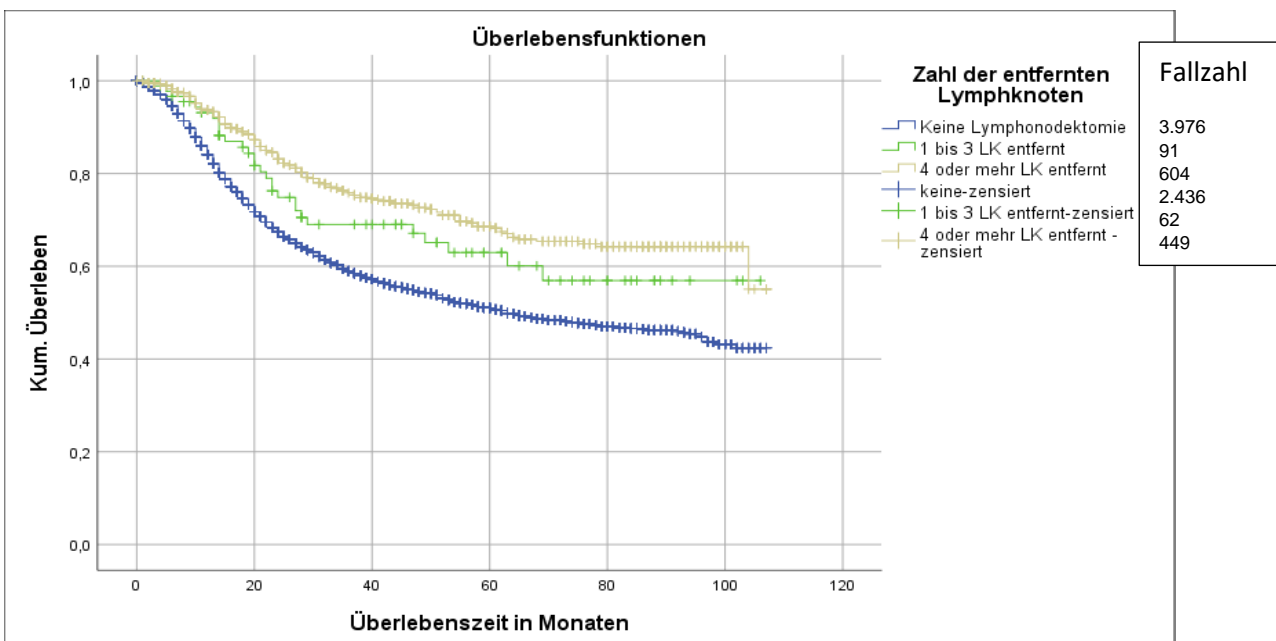


Abbildung 2: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das gesamte Patientinnenkollektiv und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt zensiert und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt zensiert)



4.3 Univariate Analyse

4.3.1 Histologische Subtypen der Tumoren

Bei den beiden histologischen Subtypen (Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom) zeigt sich eine strenge Signifikanz von $p = 0,000$ und $p = ,004$. Hier ergibt sich ein positiver Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensfunktionen beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie). Diese gilt auch bei den Endometrioidkarzinomen, bei denen die Testverfahren trotz relativ geringer Stichprobengröße eine starke Signifikanz von $p = 0,029$ zeigen. Es gab nur zwei Ereignisse bei 14 Probandinnen. (Tabelle 16 und Abbildung 3)

Allerdings zeigen sich bei den adenosquamösen Karzinomen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Es ergibt sich $p = ,933$, hier zeigt sich also im Gegensatz zu anderen histologischen Subtypen kein positiver Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensfunktionen. In der Gruppe mit den neuroendokrinen Karzinomen sind die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobengröße nicht aussagekräftig. Hier sind auch die Mittelwerte und Mediane nicht repräsentativ, da viele Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zensiert sind und am Ende der Datenerhebung über 50 % der Patientinnen überleben.

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie [1 bis 3 Lymphknoten entfernt]) ergibt sich ein relativ positiver Einfluss der Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten entfernen) auf die Überlebensfunktionen. Bei dem histologischen Subtyp (Plattenepithelkarzinom) zeigt sich eine ganz leichte Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,078$).

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) waren die Ergebnisse ähnlich wie beim Vergleich zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie). Bei den beiden histologischen Subtypen (Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom) zeigt sich ebenfalls eine strenge Signifikanz ($p = ,000$ und $p = ,008$), hier ergibt sich also ein positiver Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensfunktionen. Dies gilt auch bei Endometrioidkarzinomen, bei denen die Testverfahren trotz relativ geringer Stichprobengröße eine leichte Signifikanz ($p = 0,041$) zeigen. Allerdings zeigt sich bei adenosquamösen Karzinomen keine Signifikanz ($p = ,682$). Die Werte ergeben einen negativen Einfluss der Lymphonodektomie (4 oder mehr Lymphknoten entfernt) auf die Überlebensfunktionen. In der Gruppe mit den neuroendokrinen Karzinomen sind die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobengröße nicht aussagekräftig. (Tabelle 17 und Abbildung 4)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = ,218$ bei Plattenepithelkarzinomen, $p = ,798$ bei Adenokarzinomen, $p = ,683$ bei endometrioiden Karzinomen, $p = ,102$ bei adenosquamösen Karzinomen).

Tabelle 16: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen histologischen Subtypen

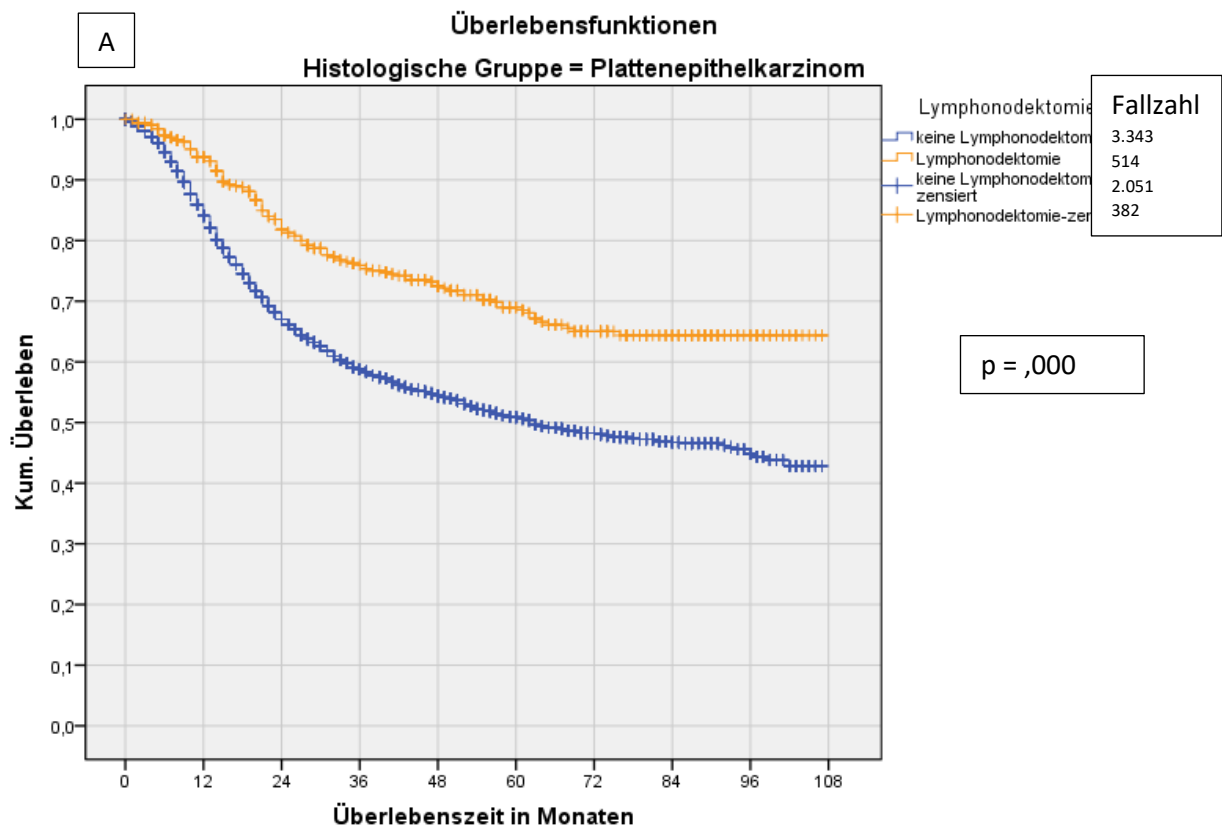
Histologische Gruppierungen		Chi- Quadrat	df	Sig.
Plattenepithelkarzinom	Logrank (Mantel-Cox)	49,695	1	,000
Adenokarzinom	Logrank (Mantel-Cox)	8,485	1	,004
endometrioides Karzinom	Logrank (Mantel-Cox)	4,786	1	,029
adenosquamöses Karzinom	Logrank (Mantel-Cox)	,007	1	,933
neuroendokrines Karzinom	Logrank (Mantel-Cox)	3,342	1	,068

Tabelle 17: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (keine Lymphonodektomie, Lymphonodektomie: 1–3 Lymphknoten und Lymphonodektomie 4 oder mehr Lymphknoten) bei unterschiedlichen histologischen Subtypen

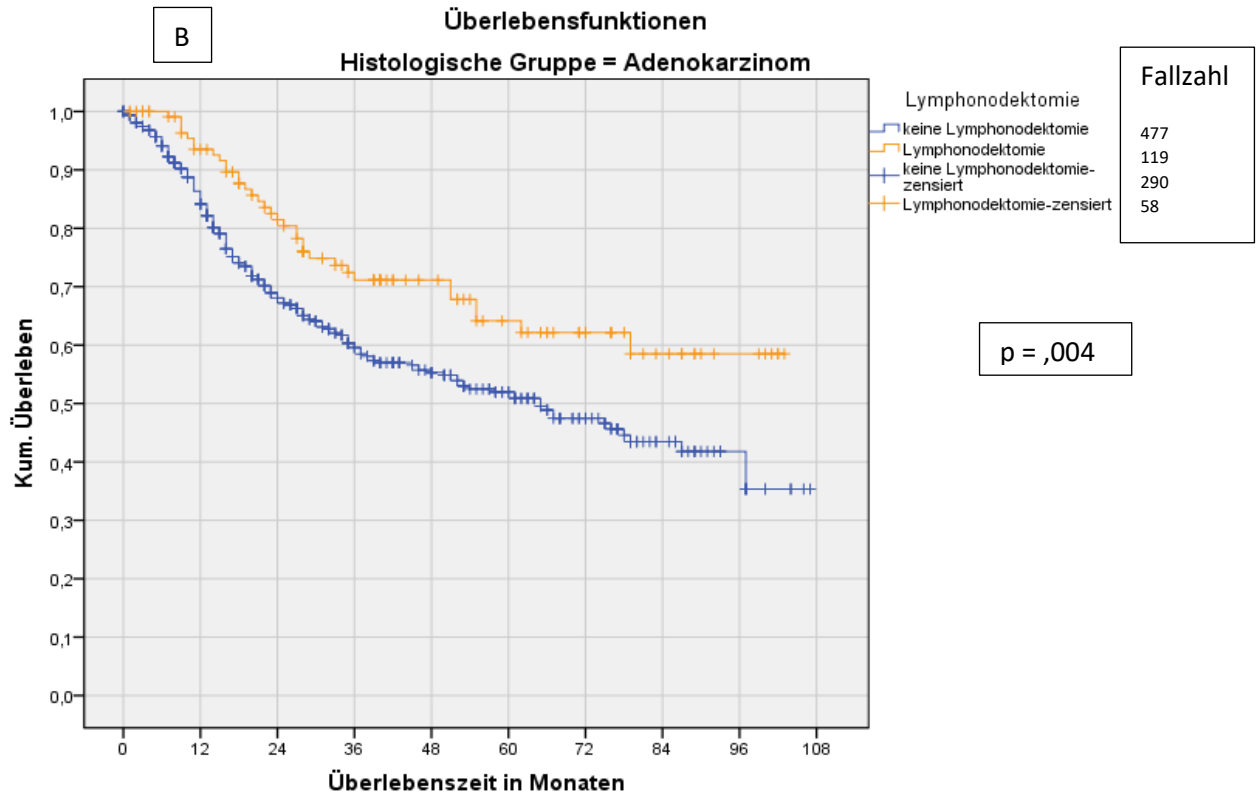
Logrank (Mantel- Cox)	histologische Gruppierungen	Zahl der entfernten Lymphknoten (LK)	Keine		1 bis 3 Lymphknoten entfernt		4 oder mehr Lymphknoten entfernt	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
	Plattenepithelkarzinom	keine Lymphonodektomie			3,112	,078	48,206	,000
		1 bis 3 LK entfernt	3,112	,078			1,520	,218
		4 oder mehr LK entfernt	48,206	,000	1,520	,218		
	Adenokarzinom	keine Lymphonodektomie			1,851	,174	7,051	,008
		1 bis 3 LK entfernt	1,851	,174			,065	,798
		4 oder mehr LK entfernt	7,051	,008	,065	,798		
	endometrioides Karzinom	keine Lymphonodektomie			,706	,401	4,165	,041
		1 bis 3 LK entfernt	,706	,401			,167	,683
		4 oder mehr LK entfernt	4,165	,041	,167	,683		
	adenosquamöses Karzinom	keine Lymphonodektomie			2,124	,145	,168	,682
		1 bis 3 LK entfernt	2,124	,145			2,667	,102
		4 oder mehr LK entfernt	,168	,682	2,667	,102		
neuroendokrines Karzinom	keine Lymphonodektomie			1,700	,192	1,700	,192	
	1 bis 3 LK entfernt	1,700	,192			.	.	
	4 oder mehr LK entfernt	1,700	,192	.	.			

Abbildung 3: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable histologische Subtypen und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert und Lymphonodektomie zensiert) **(A-E)**

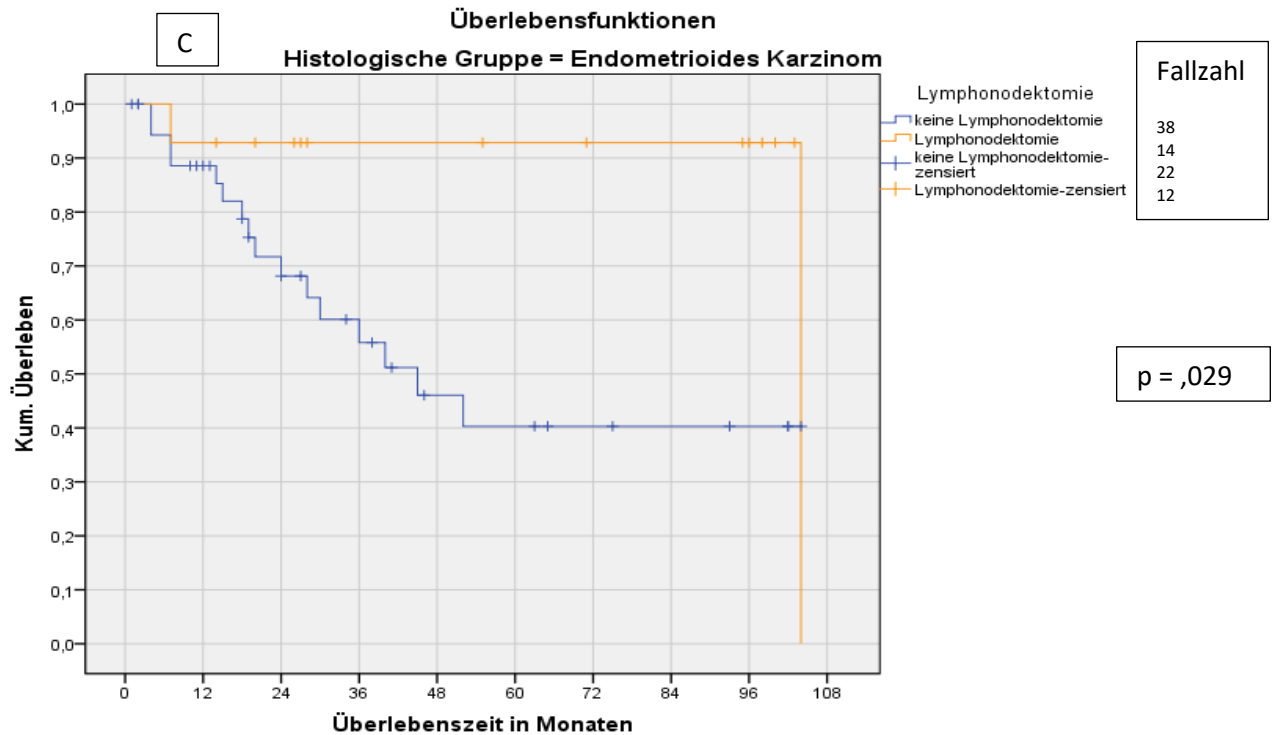
(A) Die Plattenepithelkarzinom-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,000$.



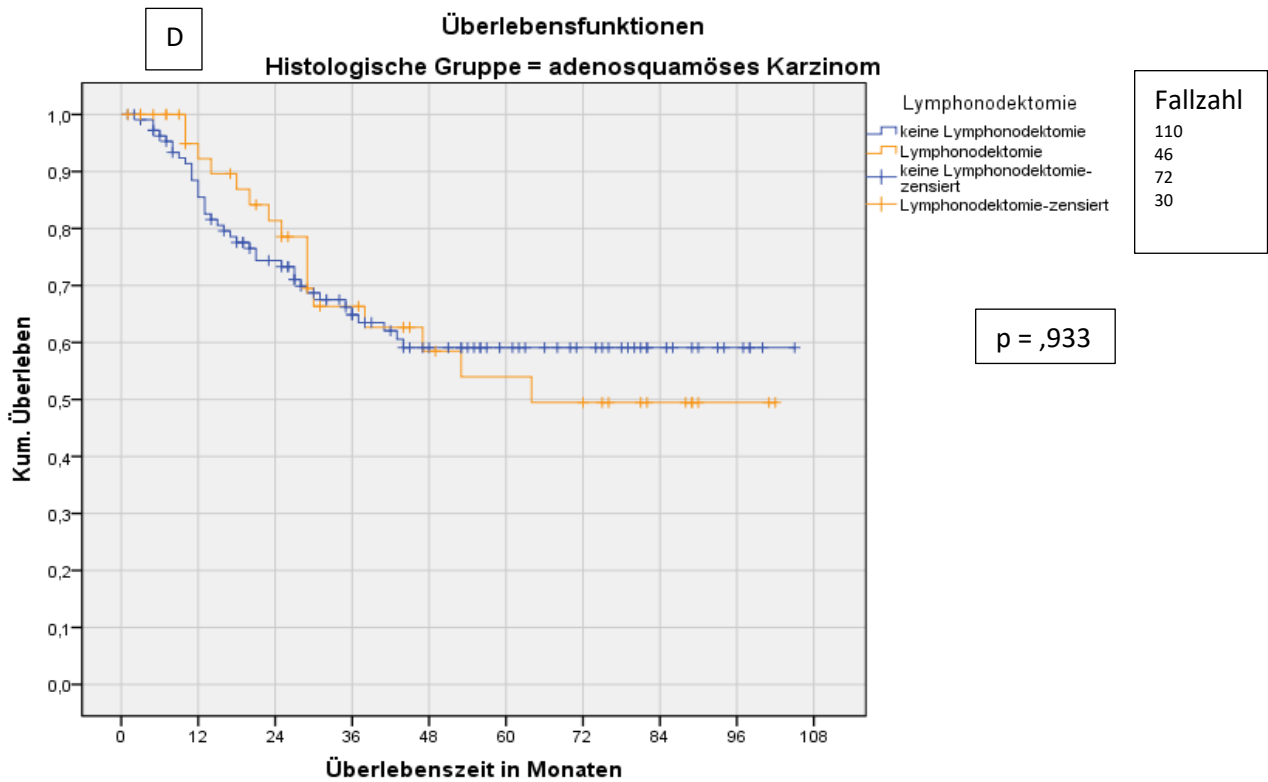
(B) Die Adenokarzinom-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,004$.



(C) Die Endometrioidkarzinom-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,029$.



(D) Die Adenosquamöse-Karzinome-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = ,933$.



(E) Die neuroendokrin Karzinome-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = 0,068$.

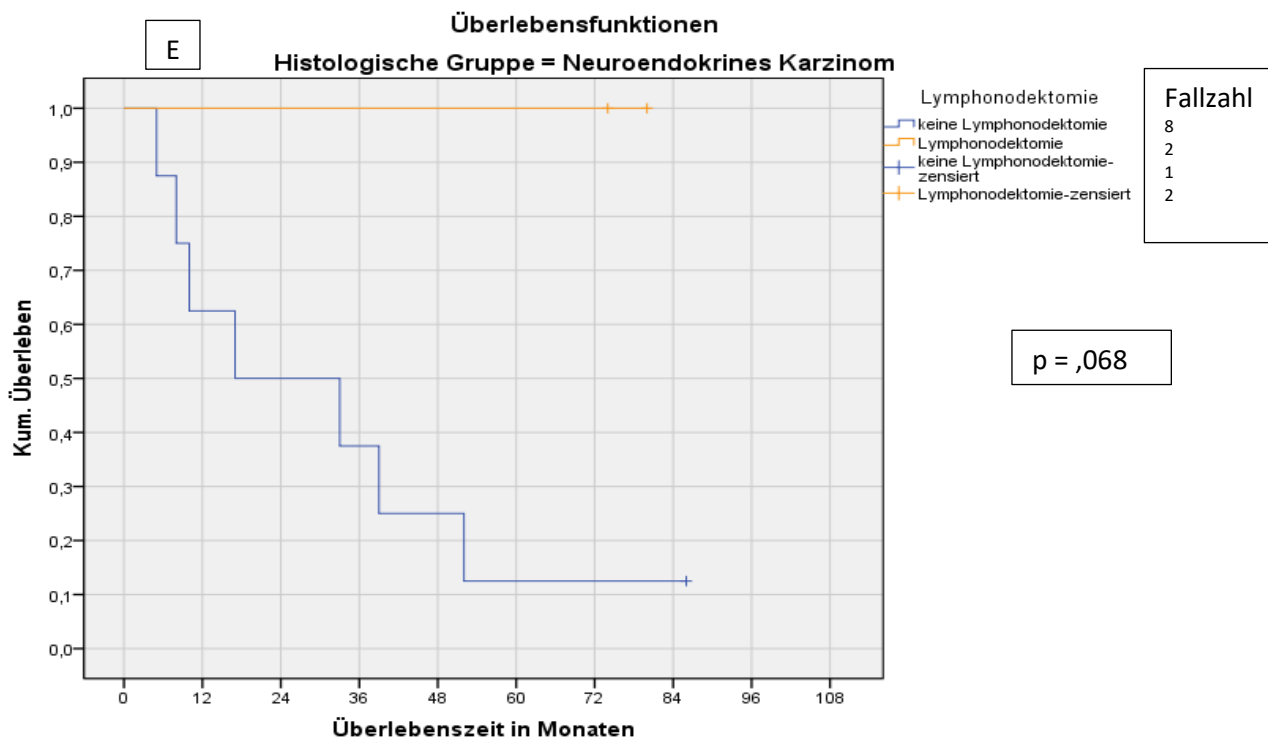
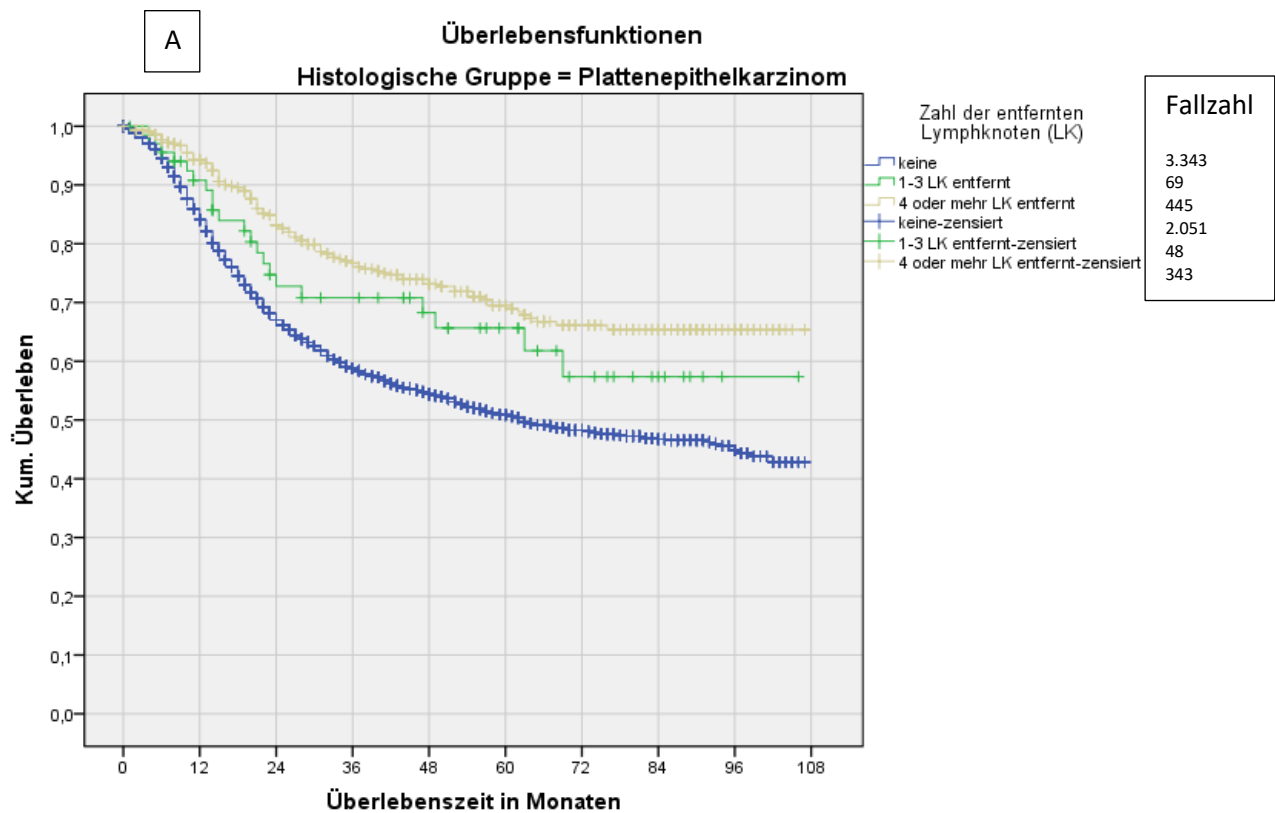


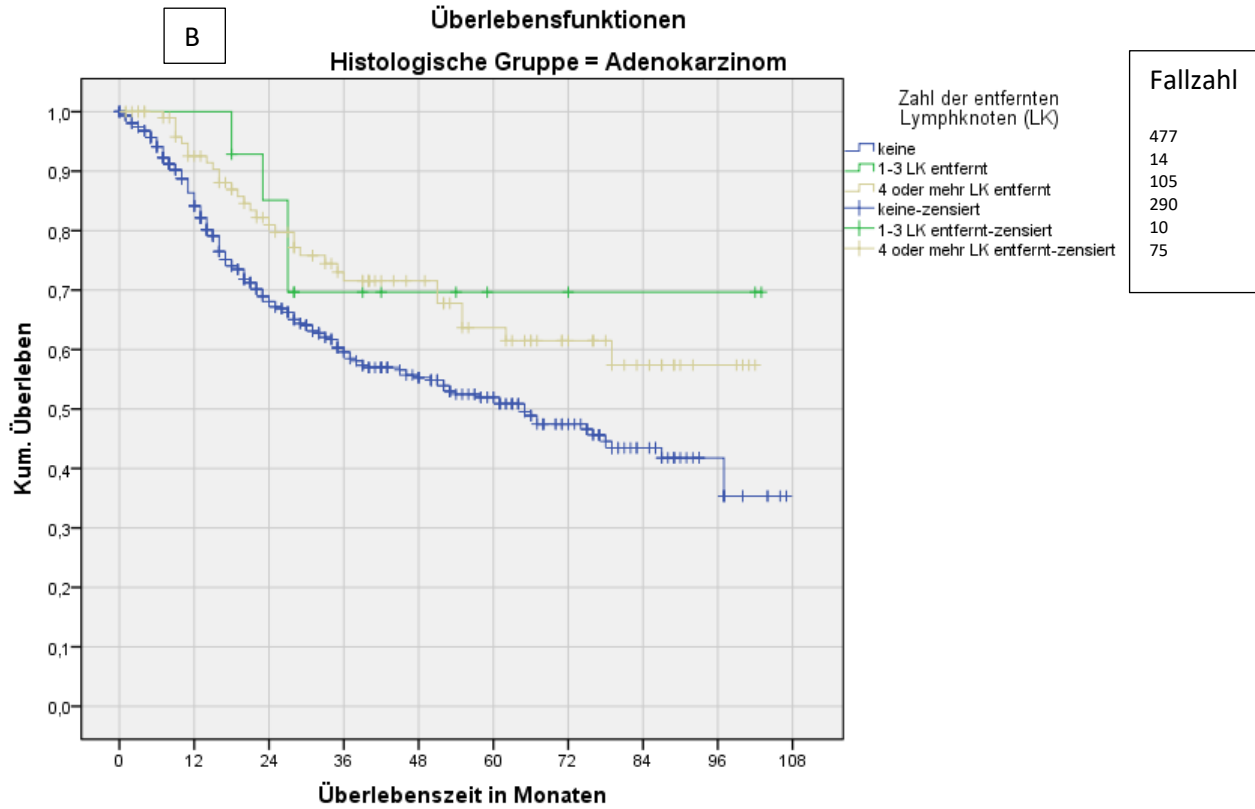
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable histologische Subtypen und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine zensiert, 1–3 Lymphknoten entfernt zensiert und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt zensiert) **(A-E)**

Die unterschiedlichen Lebenszeitfunktionen der drei Subgruppen sowie die p-Werte wurden im Text erwähnt.

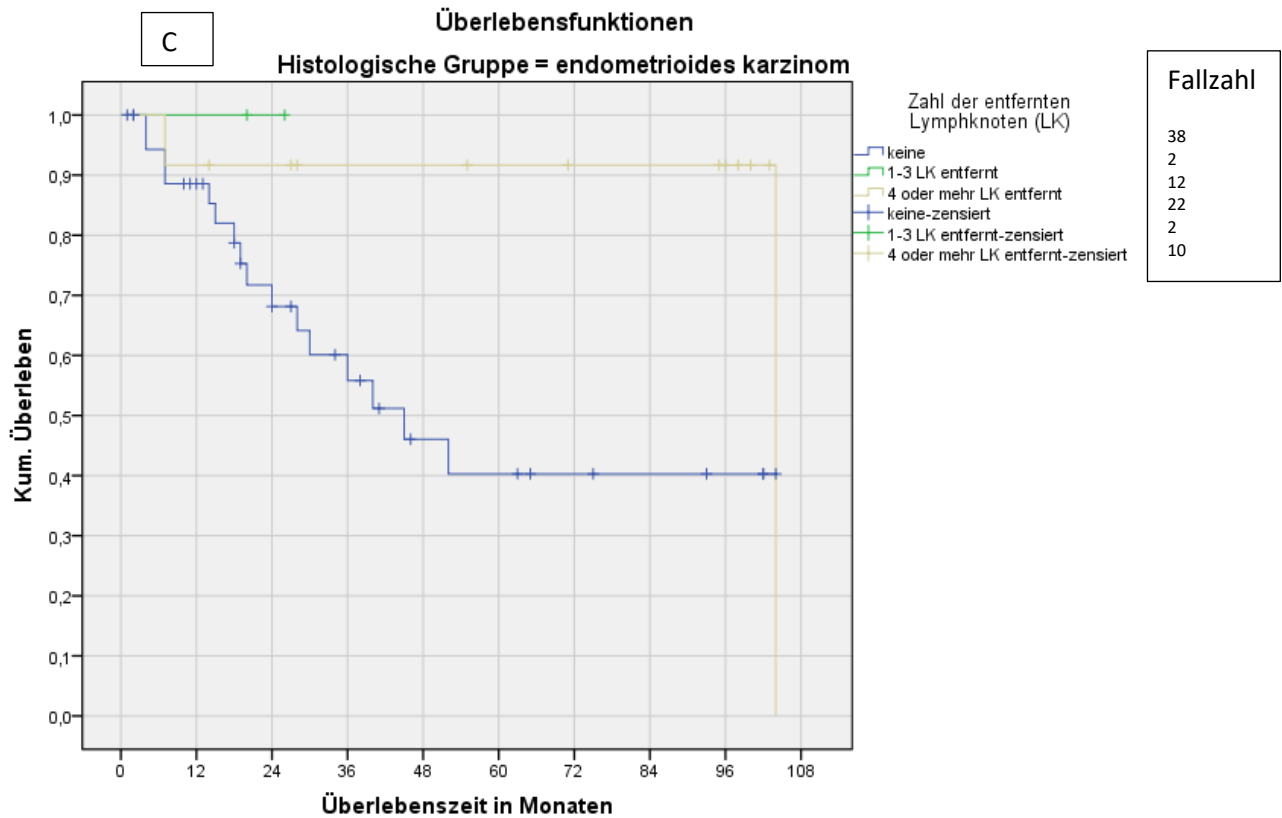
(A) Die Plattenepithelkarzinom-Gruppe wird dargelegt.



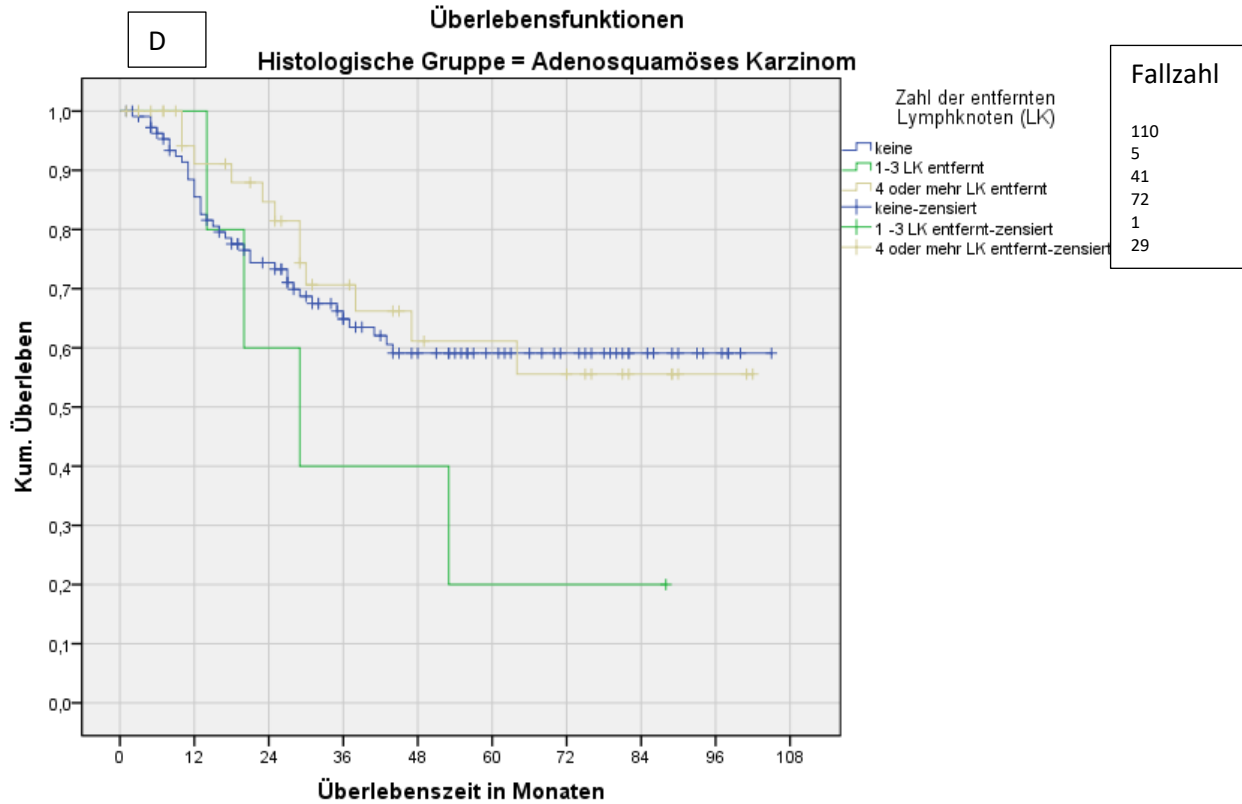
(B) Die Adenokarzinom-Gruppe wird dargelegt.



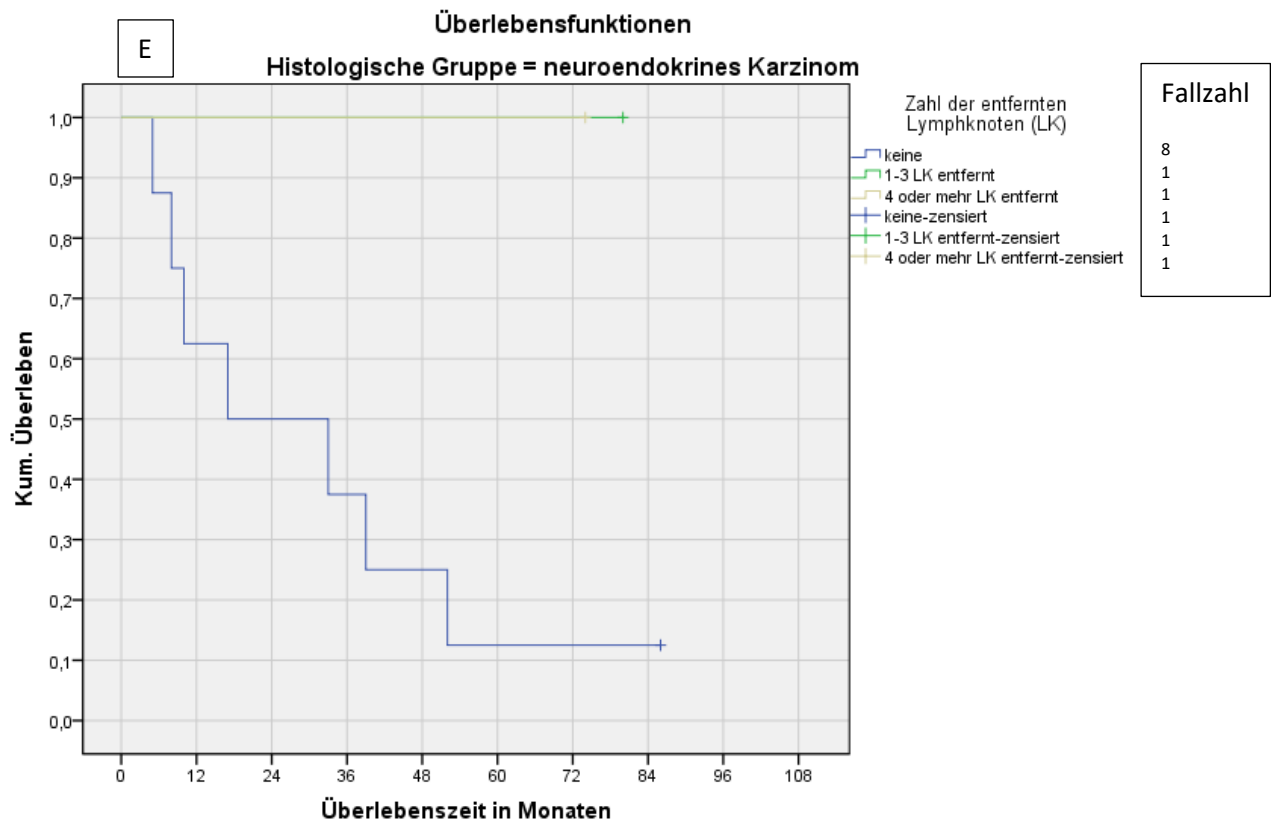
(C) Die Endometrioidkarzinom-Gruppe wird dargelegt.



(D) Die Adenosquamöse-Karzinom-Gruppe wird dargelegt.



(E) Die Neuroendokrine-Karzinome-Gruppe wird dargelegt.



4.3.2: Malignitätsgrad

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) zeigt sich in den vier Gruppen eine strenge Signifikanz (beim Malignitätsgrad 1 $p = ,005$, bei Malignitätsgrad 2 und 3 jeweils $p = ,000$ und beim Malignitätsgrad 4 $p = ,006$). (Tabelle 18 und Abbildung 5)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt) zeigt sich keine Signifikanz beim Malignitätsgrad 1 mit $p = ,135$, beim Malignitätsgrad 2 mit $p = ,367$, beim Malignitätsgrad 3 mit $p = ,206$ und beim Malignitätsgrad 4 mit $p = ,313$.

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) waren die Ergebnisse ähnlich wie beim Vergleich zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie), beim Malignitätsgrad 1 mit $p = ,013$, bei Malignitätsgrad 2 und 3 jeweils mit $p = ,000$ und beim Malignitätsgrad 4 mit $p = ,008$). (Tabelle 19 und Abbildung 6)

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Subgruppen (Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt), (Grad 1 $p = ,391$, Grad 2 $p = ,141$, Grad 3 $p = ,451$, Grad 4 $p = ,896$).

Tabelle 18: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Malignitätsgraden

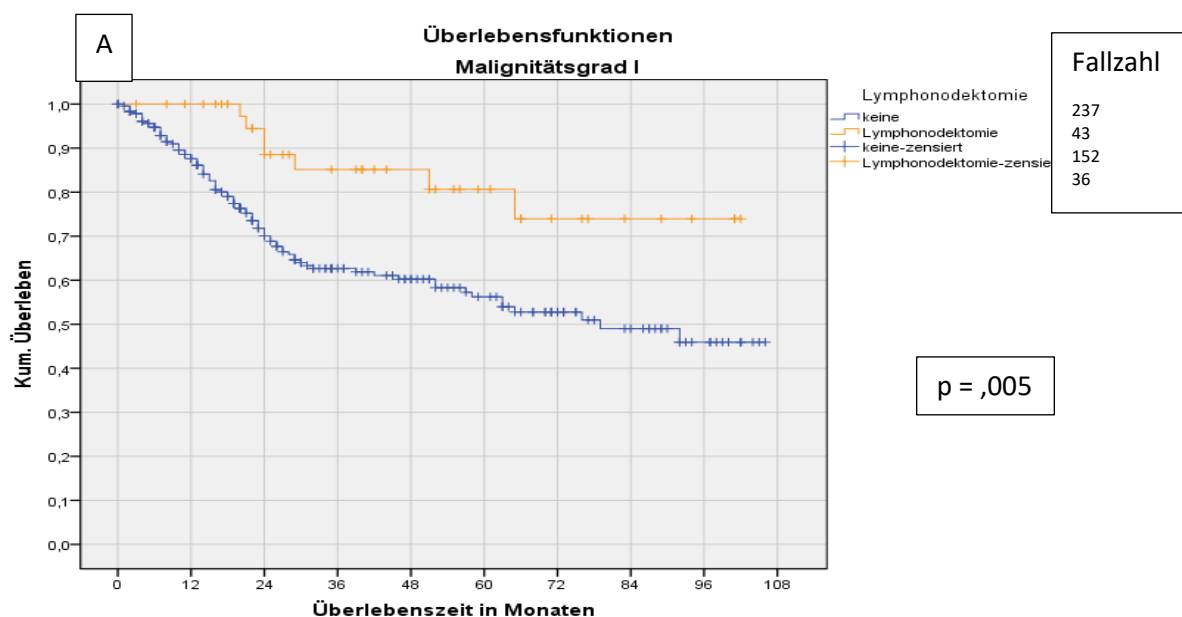
Grad		Chi-Quadrat	Df	Sig.
I	Logrank (Mantel-Cox)	7,908	1	,005
II	Logrank (Mantel-Cox)	25,325	1	,000
III	Logrank (Mantel-Cox)	23,535	1	,000
IV	Logrank (Mantel-Cox)	7,690	1	,006

Tabelle 19: Zusammenfassung der unterschiedlichen Malignitätsgrade mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

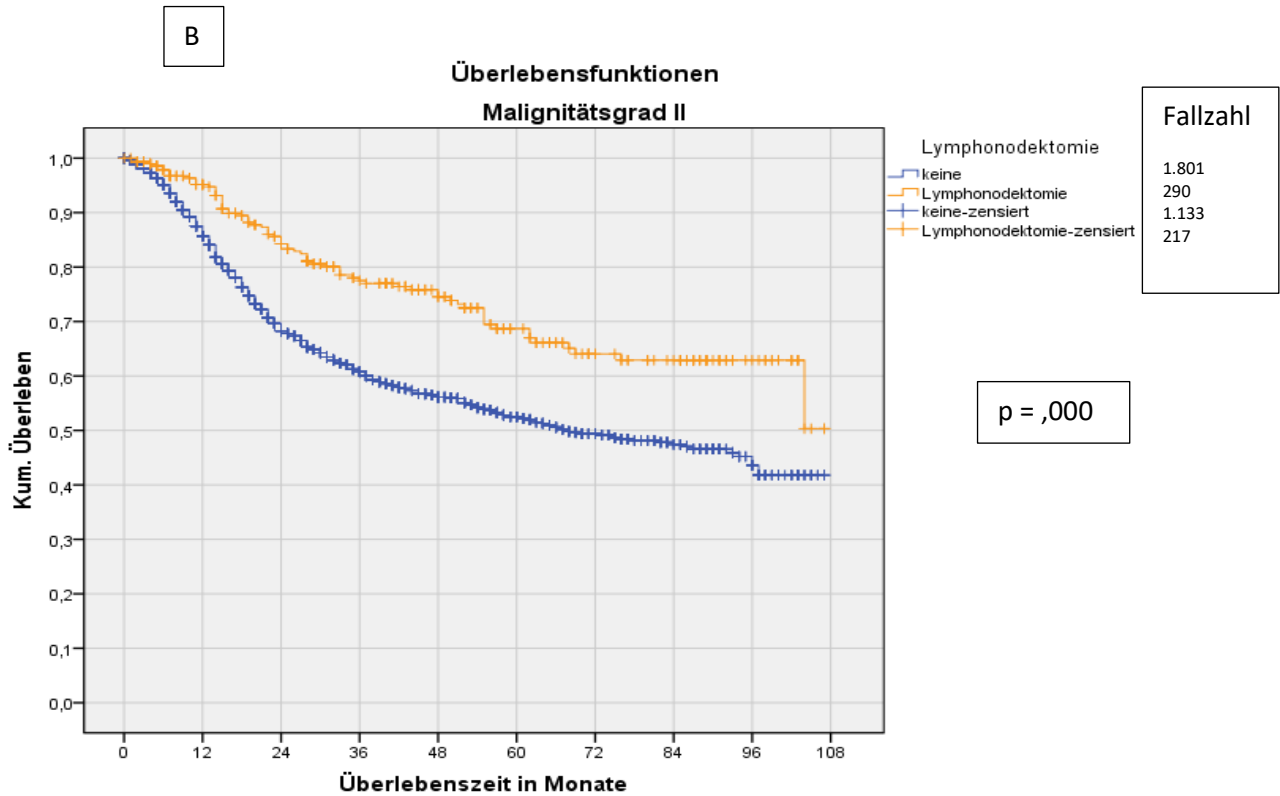
	Grad	Zahl der entfernten Lymphknoten (LK)	Keine		1 bis 3 LK entfernt		4 oder mehr LK entfernt	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Logrank (Mantel-Cox)	I	keine Lymphonodektomie			2,239	,135	6,129	,013
		1 bis 3 LK entfernt	2,239	,135			,735	,391
		4 oder mehr LK entfernt	6,129	,013	,735	,391		
	II	keine Lymphonodektomie			,813	,367	25,907	,000
		1 bis 3 LK entfernt	,813	,367			2,167	,141
		4 oder mehr LK entfernt	25,907	,000	2,167	,141		
	III	keine Lymphonodektomie			1,602	,206	22,821	,000
		1 bis 3 LK entfernt	1,602	,206			,664	,415
		4 oder mehr LK entfernt	22,821	,000	,664	,415		
	IV	keine Lymphonodektomie			1,019	,313	6,932	,008
		1 bis 3 LK entfernt	1,019	,313			,017	,896
		4 oder mehr LK entfernt	6,932	,008	,017	,896		

Abbildung 5: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Malignitätsgrad und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie & Lymphonodektomie) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert und Lymphonodektomie zensiert) **(A-D)**

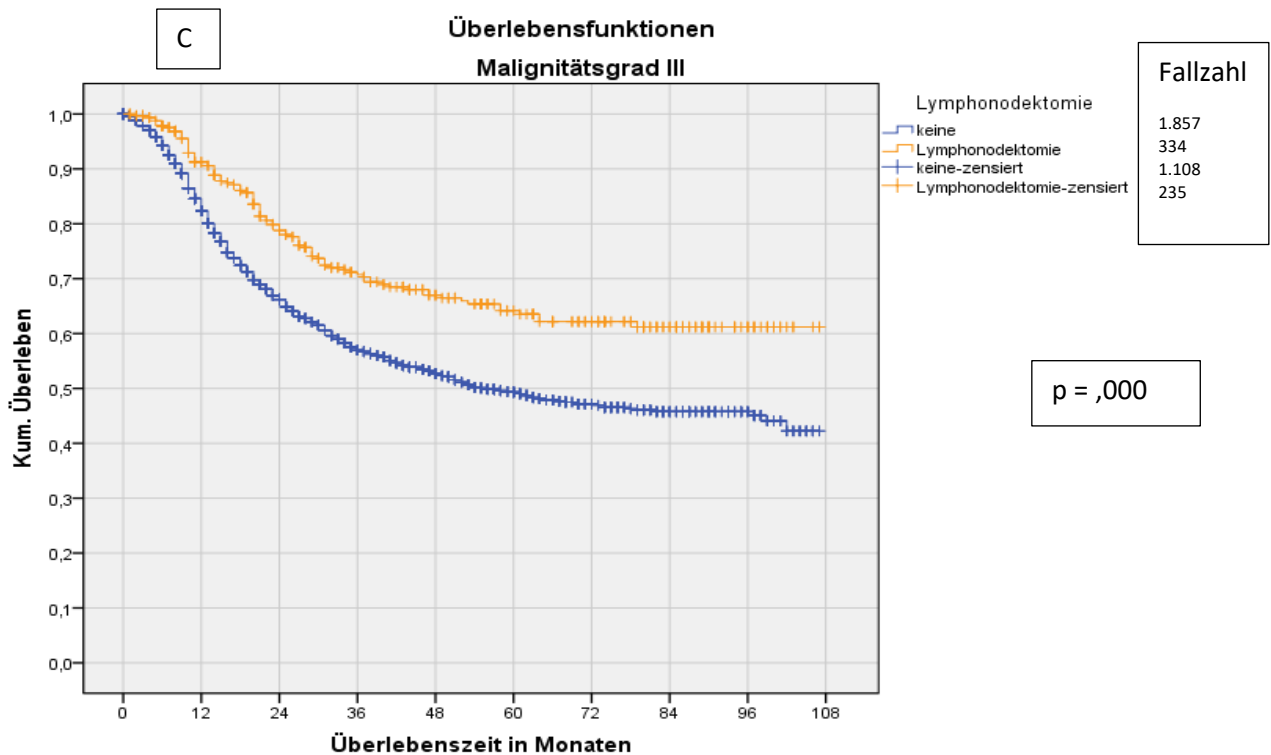
(A) Die Malignitätsgrad-I-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,005$.



(B) Die Malignitätsgrad II-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,000$.



(C) Die Malignitätsgrad III-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen der zwei Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,000$.



(D) Die Malignitätsgrad IV-Gruppe wird dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen der zwei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = ,006$.

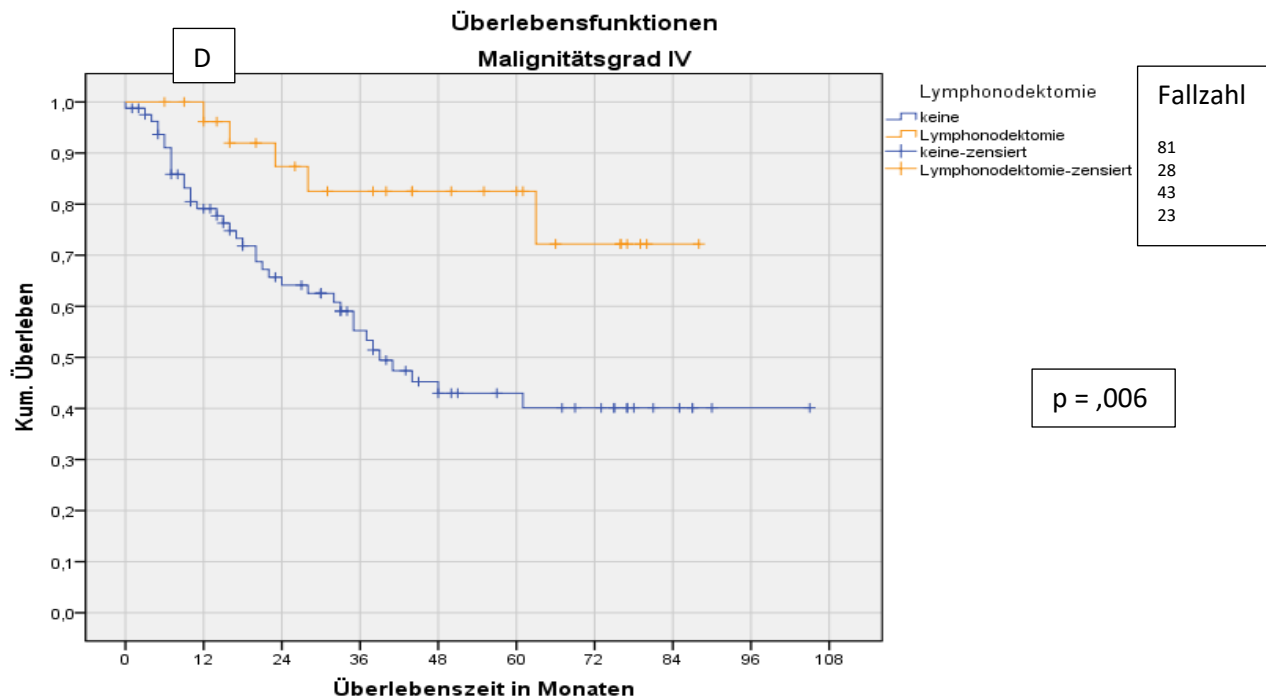
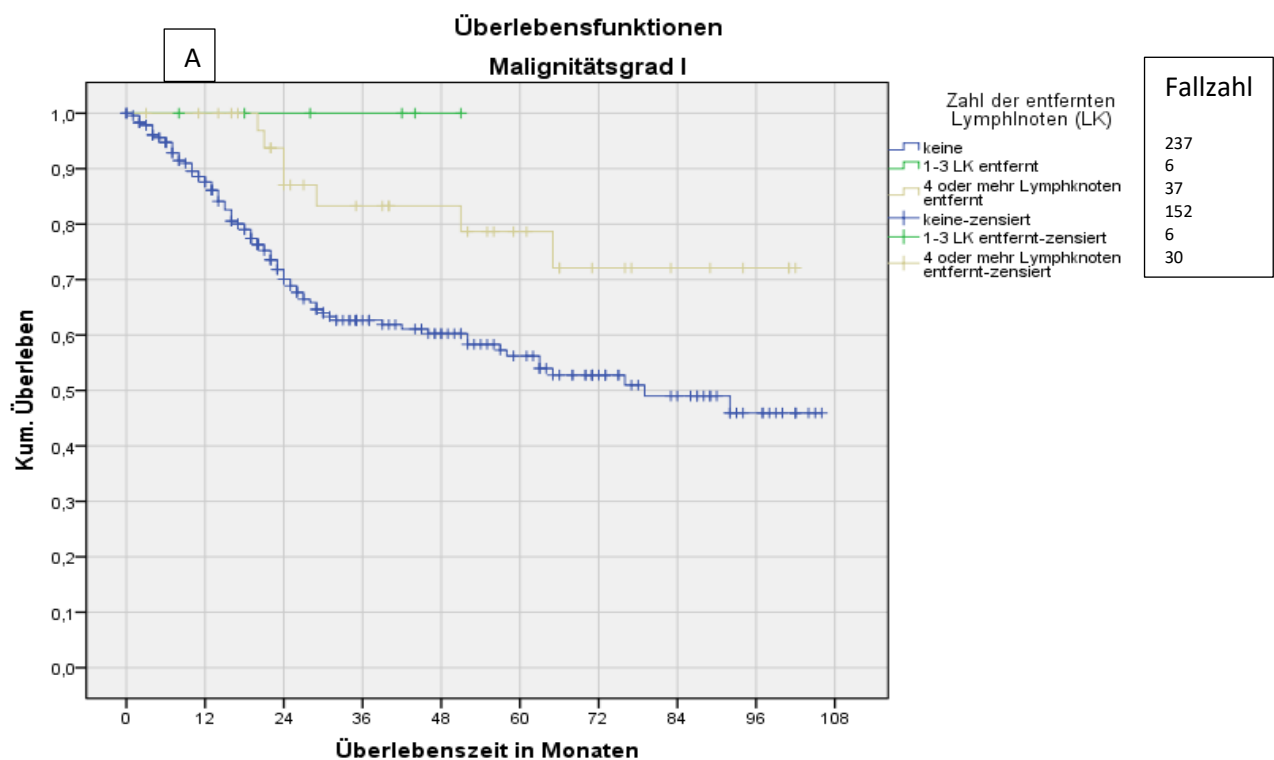
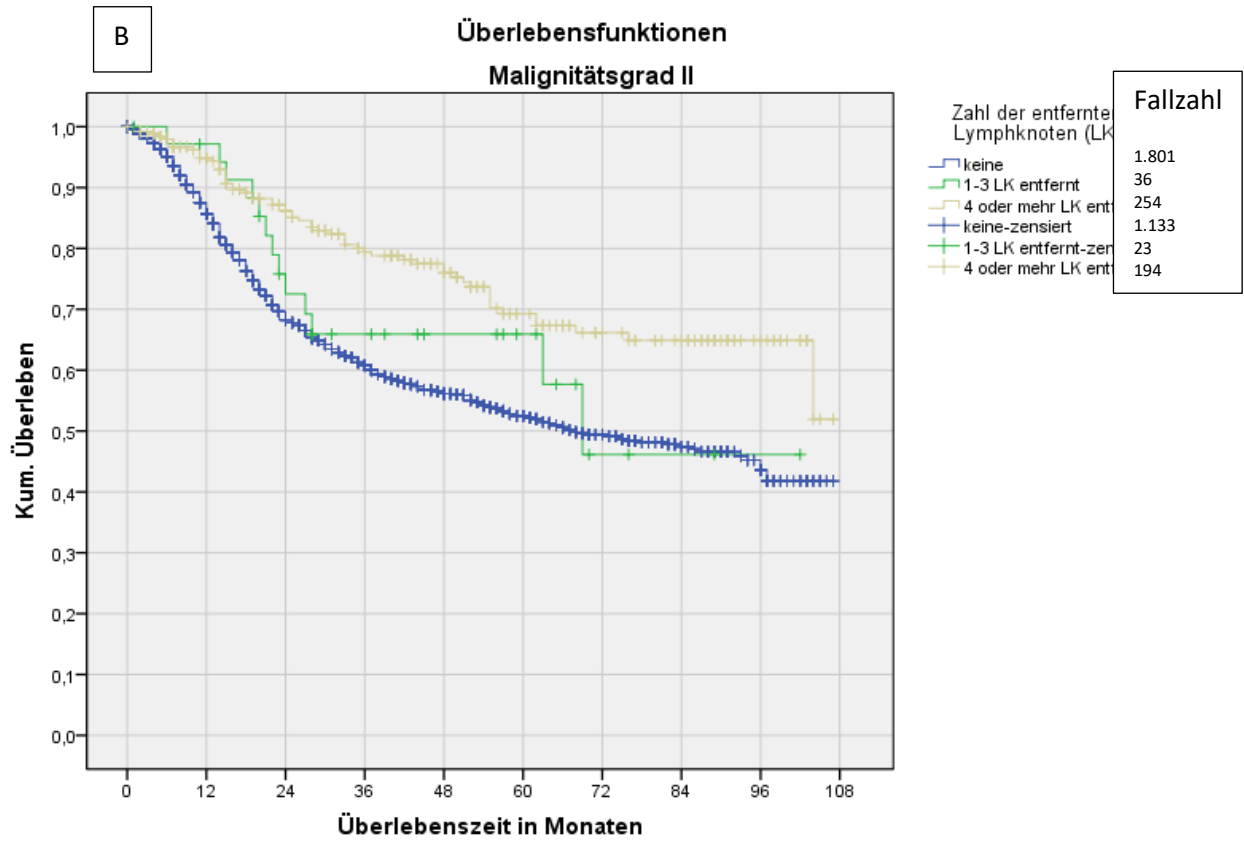


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Malignitätsgrad und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine zensiert, 1 bis 3 Lymphknoten entfernt zensiert und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt zensiert) (A-D)

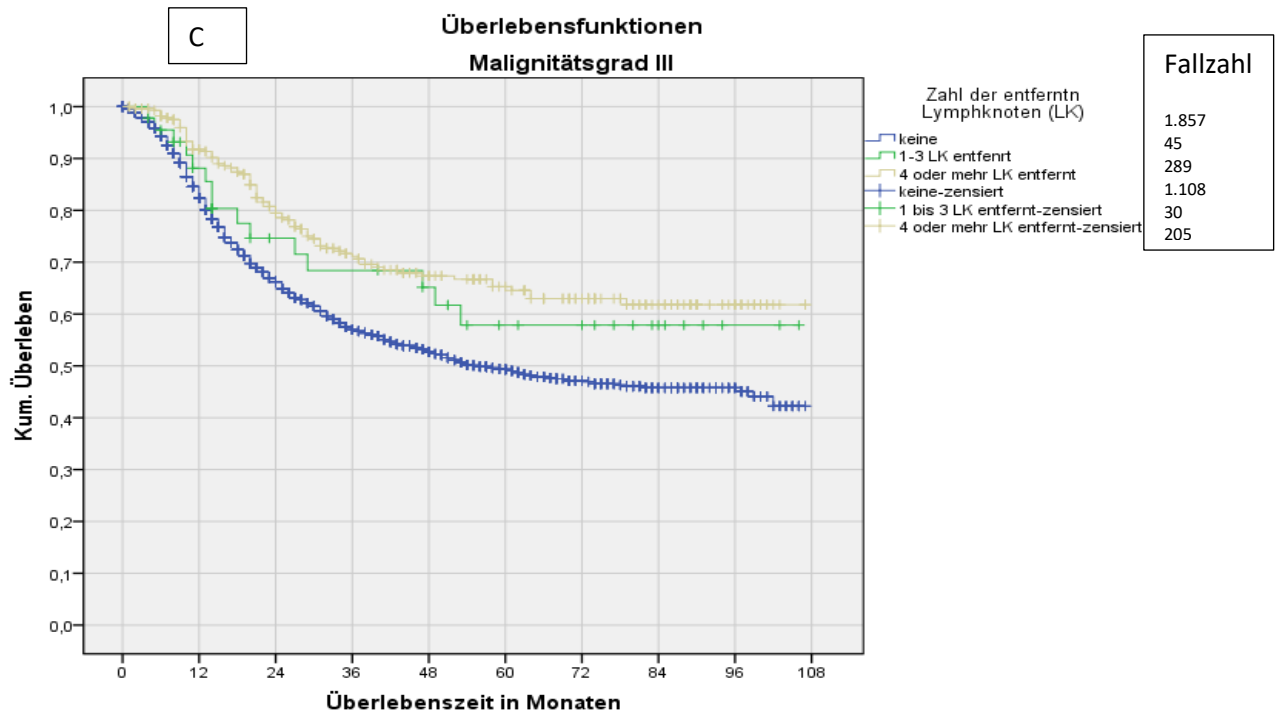
(A) Hier wird die Malignitätsgrad-I-Gruppe dargelegt.



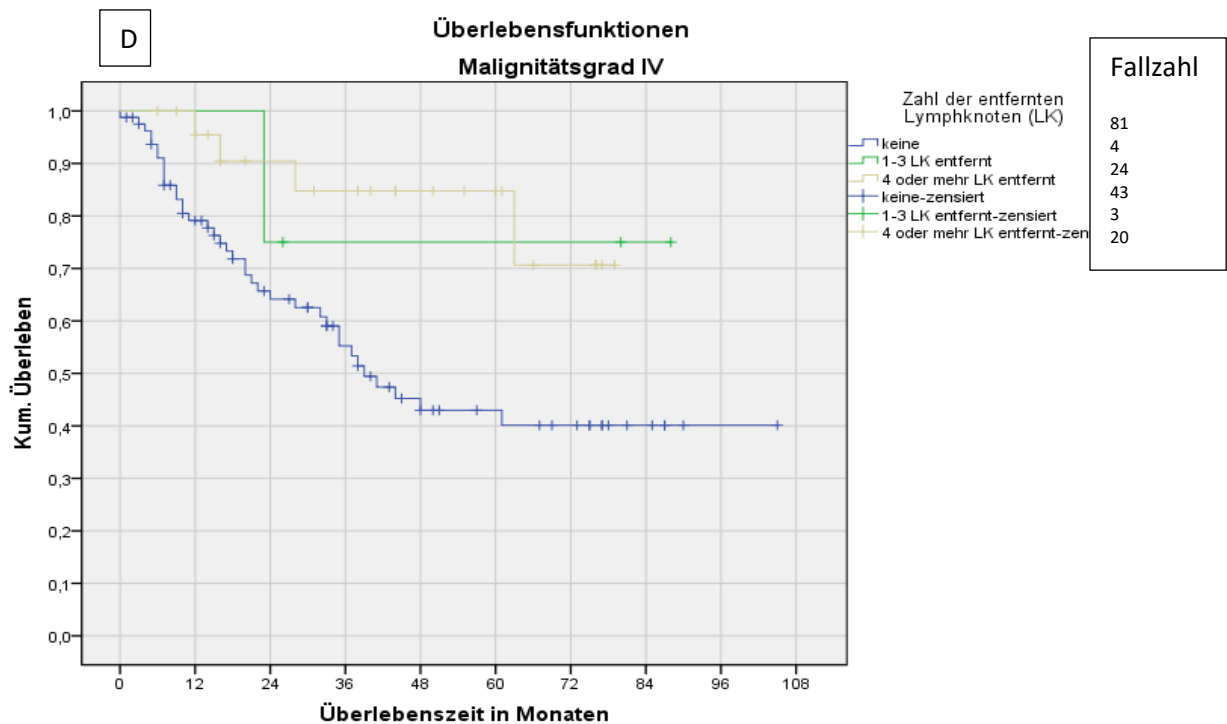
(B) Hier wird die Malignitätsgrad-II-Gruppe dargelegt.



(C) Hier wird die Malignitätsgrad-III-Gruppe dargelegt.



(D) Hier wird die Malignitätsgrad-IV-Gruppe dargelegt.



4.3.3 Tumorstadien:

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) waren die Ergebnisse in den drei Gruppen der Tumorstadien IIA, IIB und IIIB streng signifikant (beim Tumorstadium IIA $p = ,009$, bei Tumorstadien IIB und IIIB jeweils $p = ,000$). Allerdings zeigen sich bei den Tumorstadien IB2 und IVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie), $p = ,125$ beim Tumorstadium IB2 und $p = ,424$ beim Tumorstadium IVA. Die Stichprobengrößen in der Gruppen mit den Tumorstadien IIIA und IVA sind zu gering, deshalb sind die Ergebnisse nicht aussagekräftig. (Tabelle 20 Abbildung 7)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt) zeigt sich lediglich beim Tumorstadium IIIB eine leichte Signifikanz ($p = ,012$). (Tabelle 21 und Abbildung 8)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) zeigt sich in den Gruppen der Tumorstadien IIB und IIIB eine strenge Signifikanz ($p = ,000$). In den Gruppen der Tumorstadien IB2 und IIA zeigt sich leichte Signifikanz ($p = ,023$ bei IB2 und $p = ,012$ bei IIA). In den Gruppen der Tumorstadien IIIA und IVA zeigt sich keine Signifikanz (beim Tumorstadium IIIA $p = ,241$ und beim Tumorstadium IVA $p = ,144$). (Tabelle 21 und Abbildung 8)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) zeigt sich lediglich in den Gruppen der Tumorstadien IB2 und IVA eine leichte Signifikanz ($p = ,010$ und $p = ,012$). (Tabelle 21)

Tabelle 20: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Tumorstadien

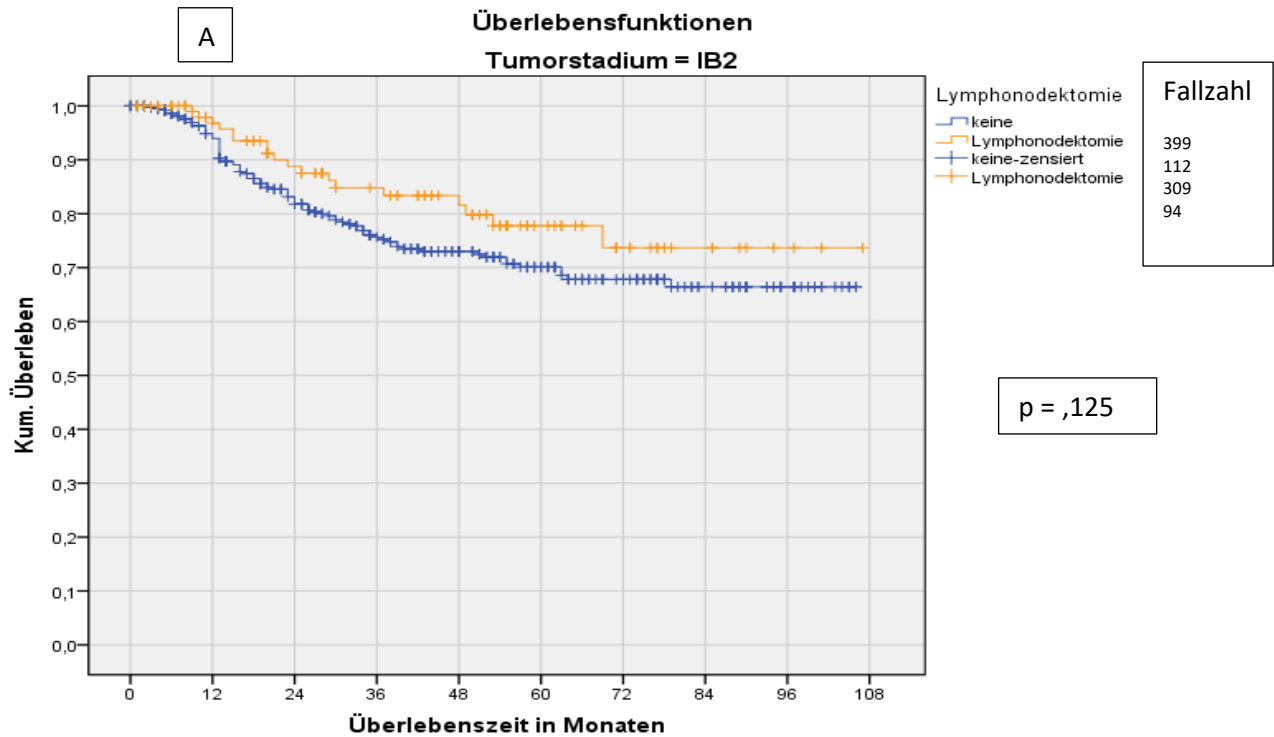
AJCC Stage		Chi-Quadrat	df	Sig.
IB2	Logrank (Mantel-Cox)	2,357	1	,125
IIA	Logrank (Mantel-Cox)	6,796	1	,009
IIB	Logrank (Mantel-Cox)	15,595	1	,000
IIIA	Logrank (Mantel-Cox)	2,964	1	,085
IIIB	Logrank (Mantel-Cox)	43,791	1	,000
IVA	Logrank (Mantel-Cox)	,639	1	,424

Tabelle 21: Zusammenfassung der unterschiedlichen Tumorstadien mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

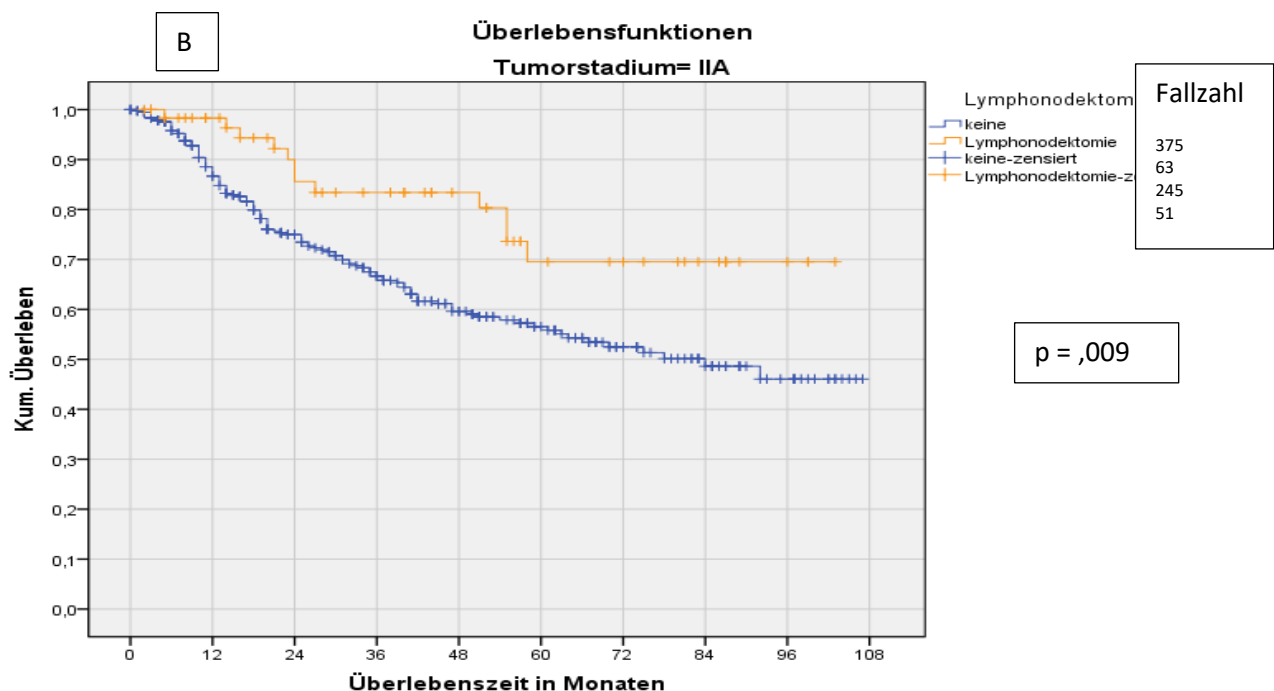
	AJCC Stage	Zahl der entfernten Lymphknoten (LK)	Keine		1 bis 3 LK entfernt		4 oder mehr LN entfernt	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Logrank (Mantel-Cox)	IB2	keine Lymphonodektomie			1,592	,207	5,167	,023
		1 bis 3 LK entfernt	1,592	,207			6,691	,010
		4 oder mehr LK entfernt	5,167	,023	6,691	,010		
	IIA	keine Lymphonodektomie			,578	,447	6,316	,012
		1 bis 3 LK entfernt	,578	,447			,006	,937
		4 oder mehr LK entfernt	6,316	,012	,006	,937		
	IIB	keine Lymphonodektomie			,692	,405	15,559	,000
		1 bis 3 LK entfernt	,692	,405			1,552	,213
		4 oder mehr LK entfernt	15,559	,000	1,552	,213		
	IIIA	keine Lymphonodektomie			1,609	,205	1,376	,241
		1 bis 3 LK entfernt	1,609	,205			,010	,919
		4 oder mehr LK entfernt	1,376	,241	,010	,919		
	IIIB	keine Lymphonodektomie			6,314	,012	38,790	,000
		1 bis 3 LK entfernt	6,314	,012			,079	,779
		4 oder mehr LK entfernt	38,790	,000	,079	,779		
	IVA	keine Lymphonodektomie			3,002	,083	2,132	,144
		1 bis 3 LK entfernt	3,002	,083			6,328	,012
		4 oder mehr LK entfernt	2,132	,144	6,328	,012		

Abbildung 7: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Tumorstadium und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert und Lymphonodektomie zensiert) **(A-F)**

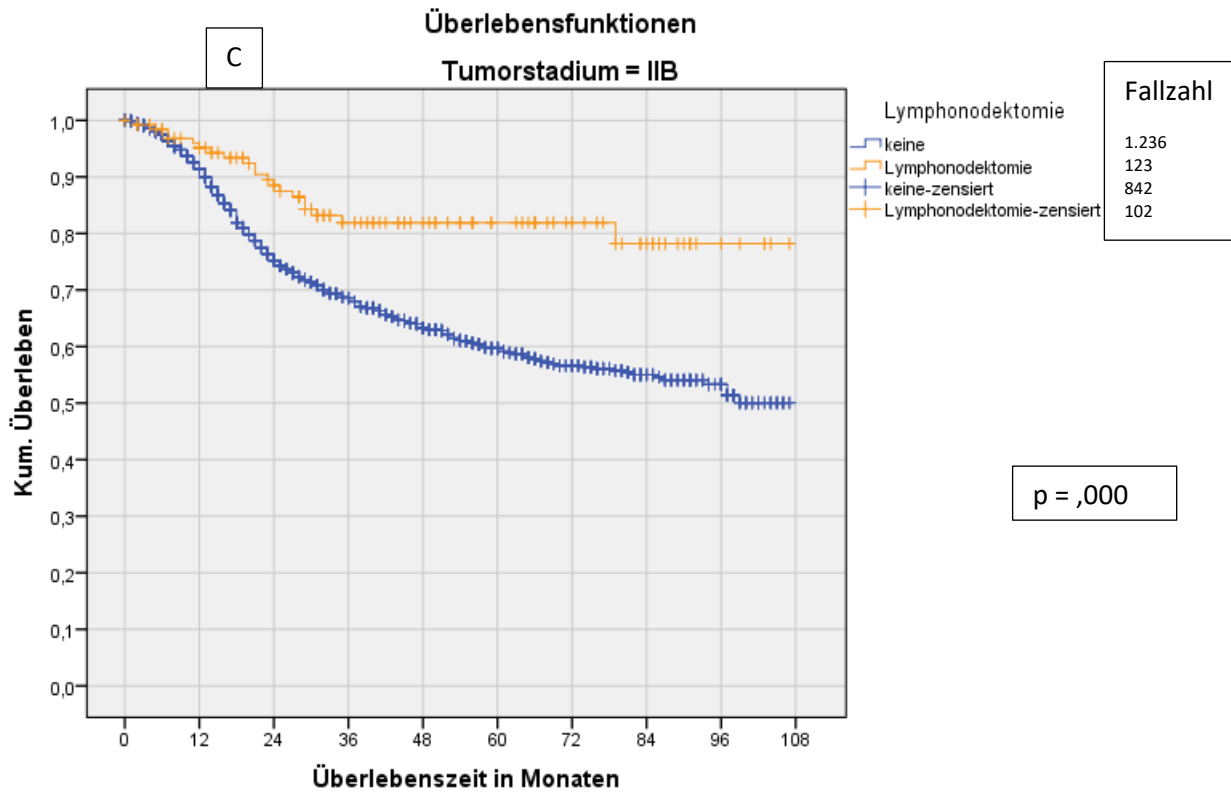
(A) Hier wird das Tumorstadium IB2 dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen der zwei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = 0,125$.



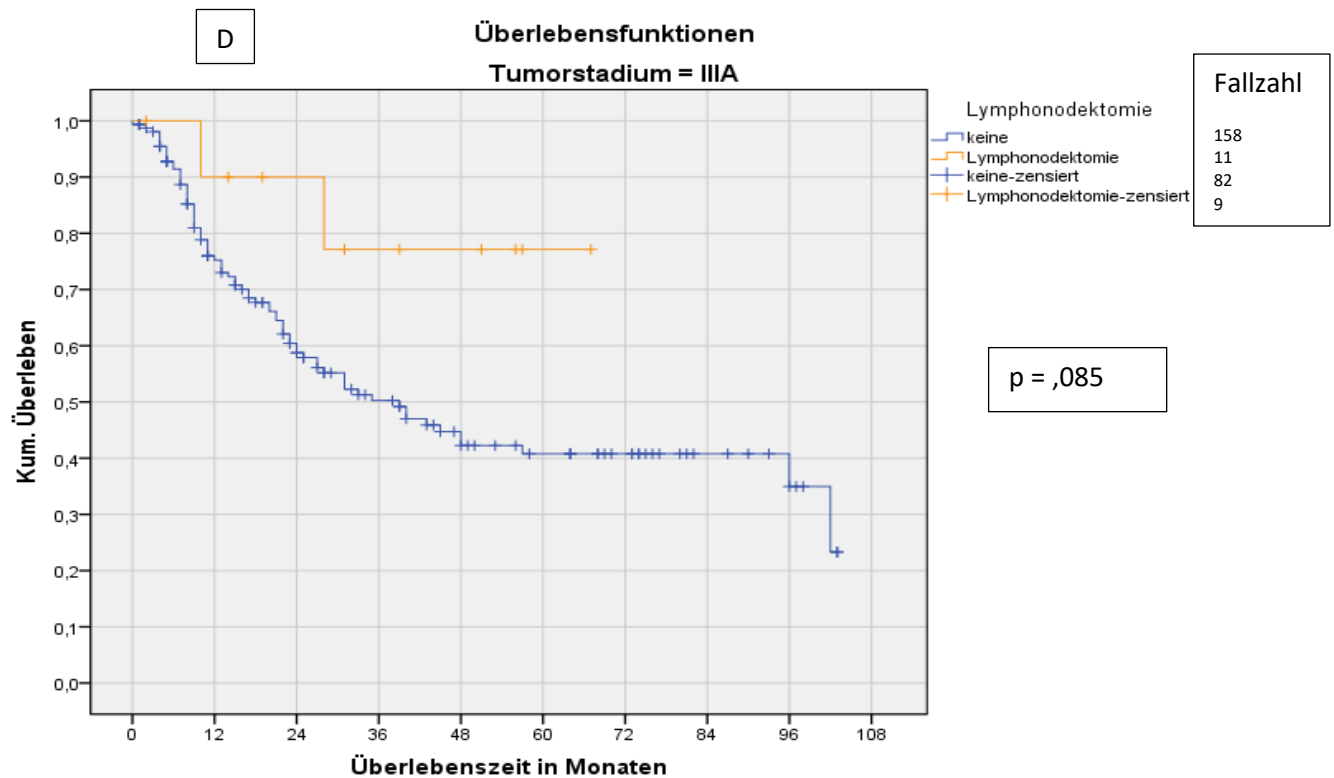
(B) Hier wird das Tumorstadium IIA dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = 0,009$



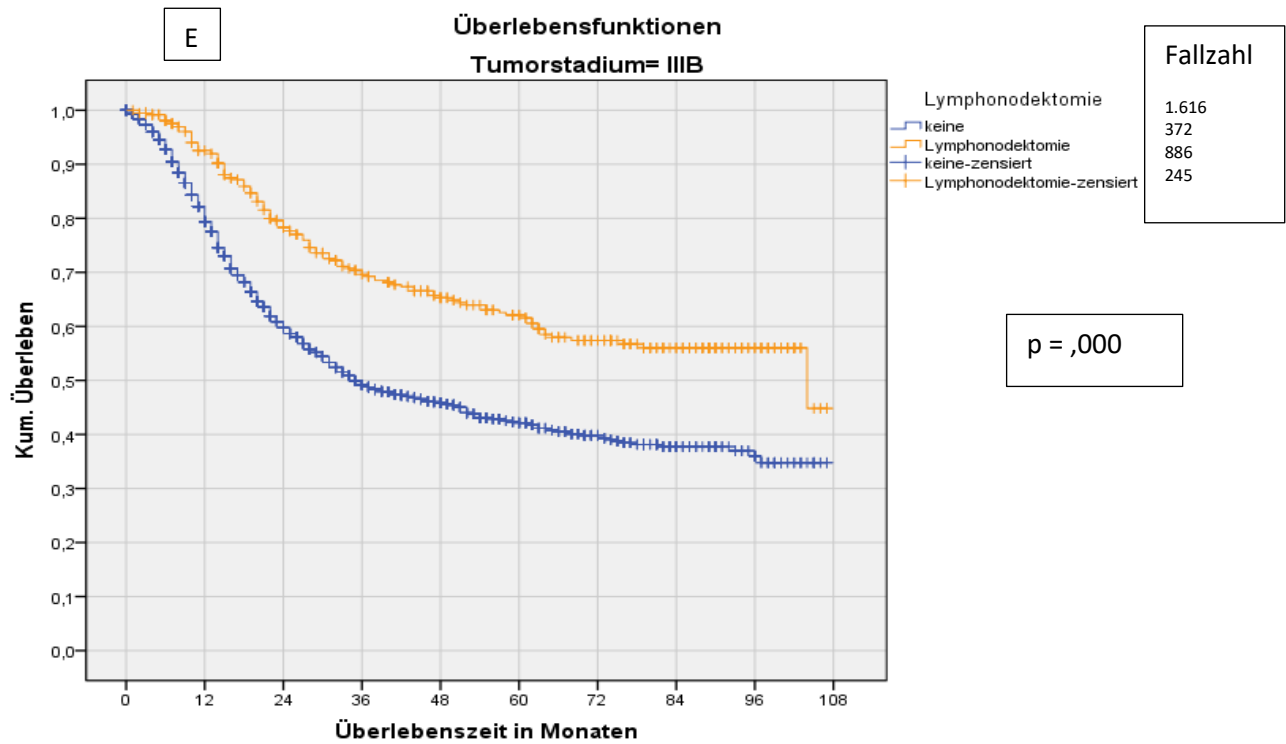
(C) Hier wird das Tumorstadium IIB dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = 0,000$.



(D) Hier wird das Tumorstadium IIIA dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = 0,085$.



(E) Hier wird das Tumorstadium IIIB dargestellt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = 0,000$.



(F) Hier wird das Tumorstadium IVA dargestellt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander mit $p = 0,424$.

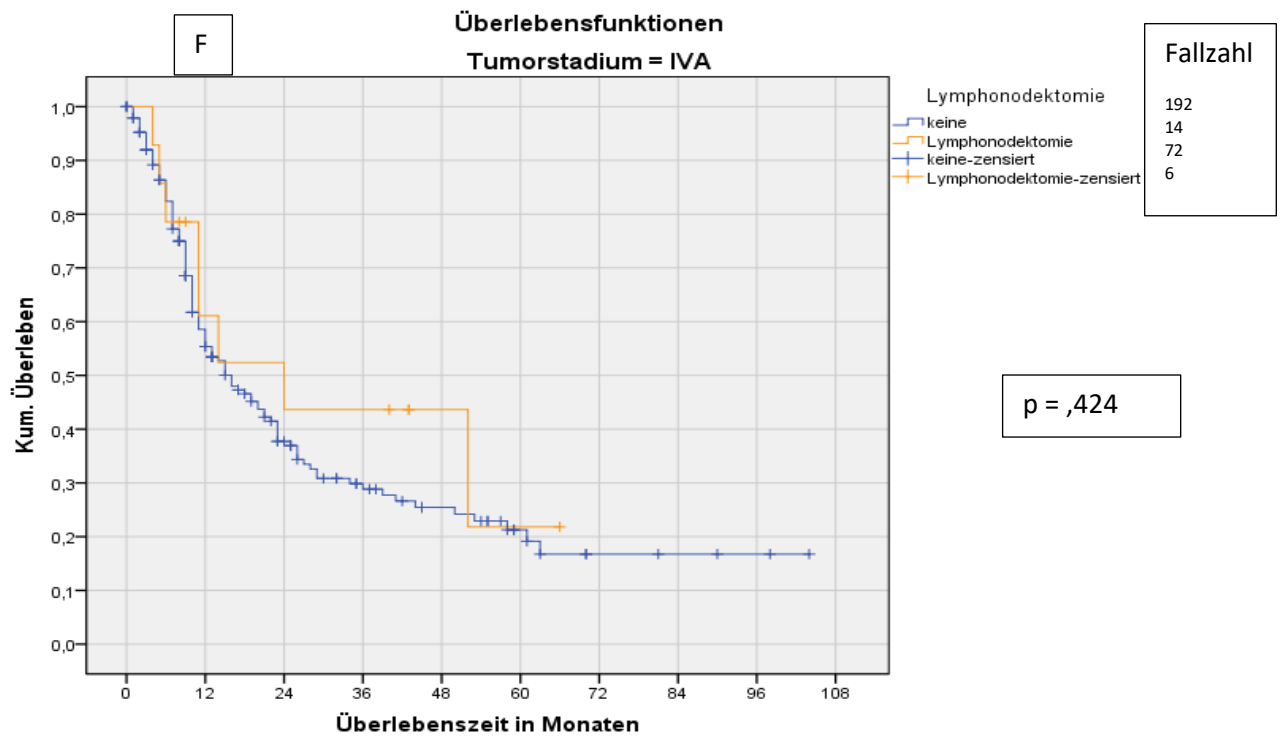
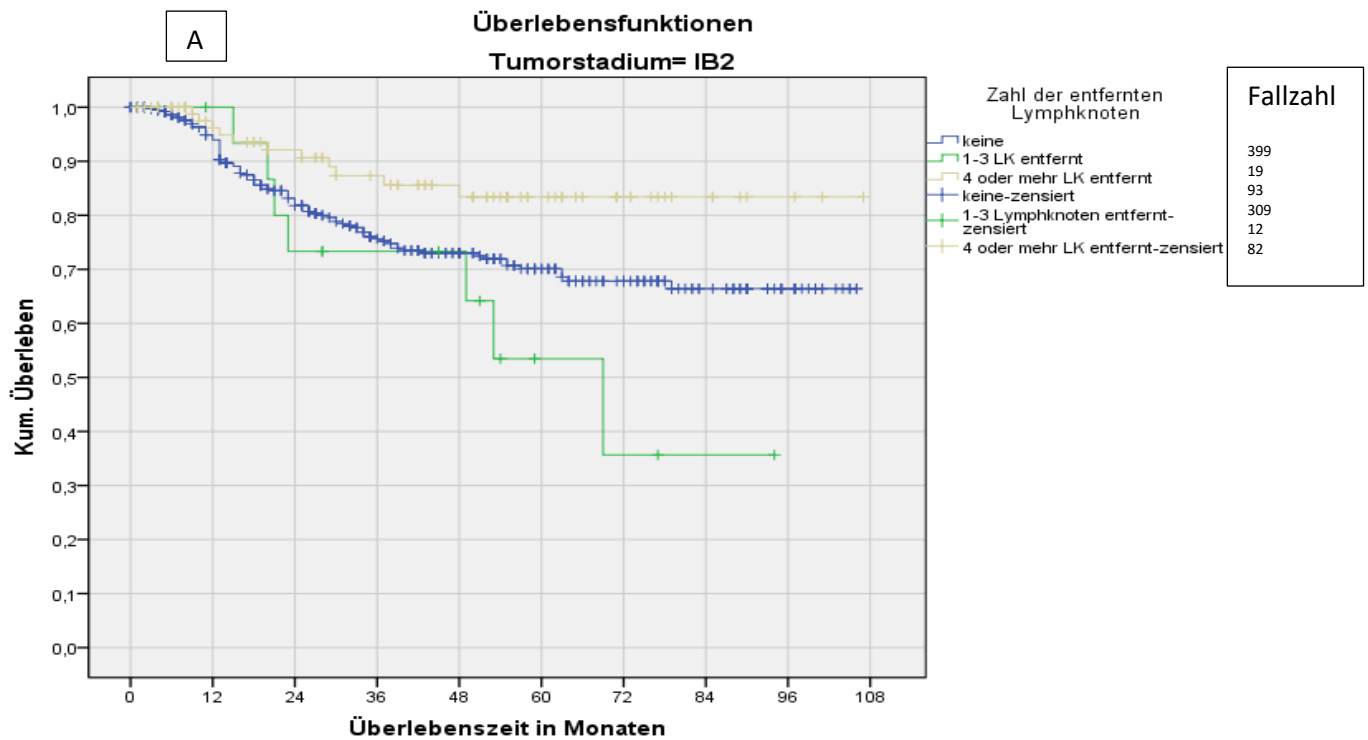
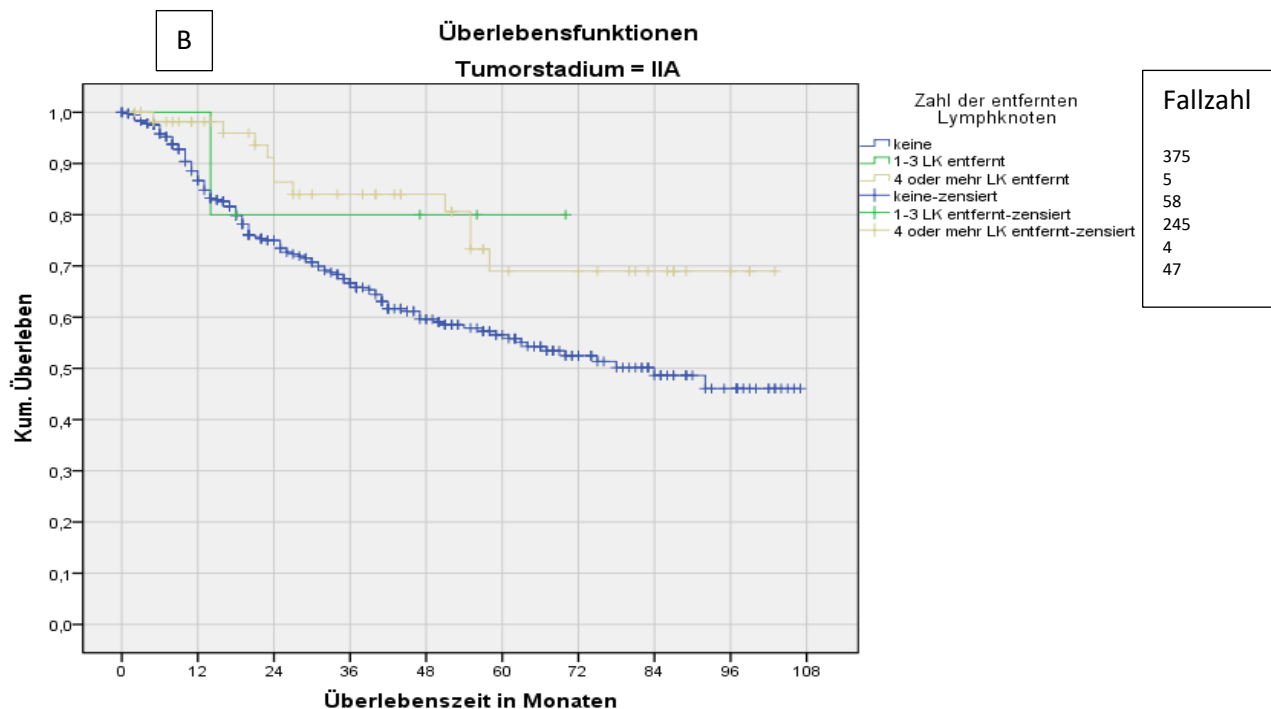


Abbildung 8: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Tumorstadium und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert, 1–3 Lymphknoten entfernt zensiert und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt zensiert) (A-F). Die verschiedenen Lebenszeitfunktionen der drei Subgruppen sowie die p-Werte wurden im Text erwähnt.

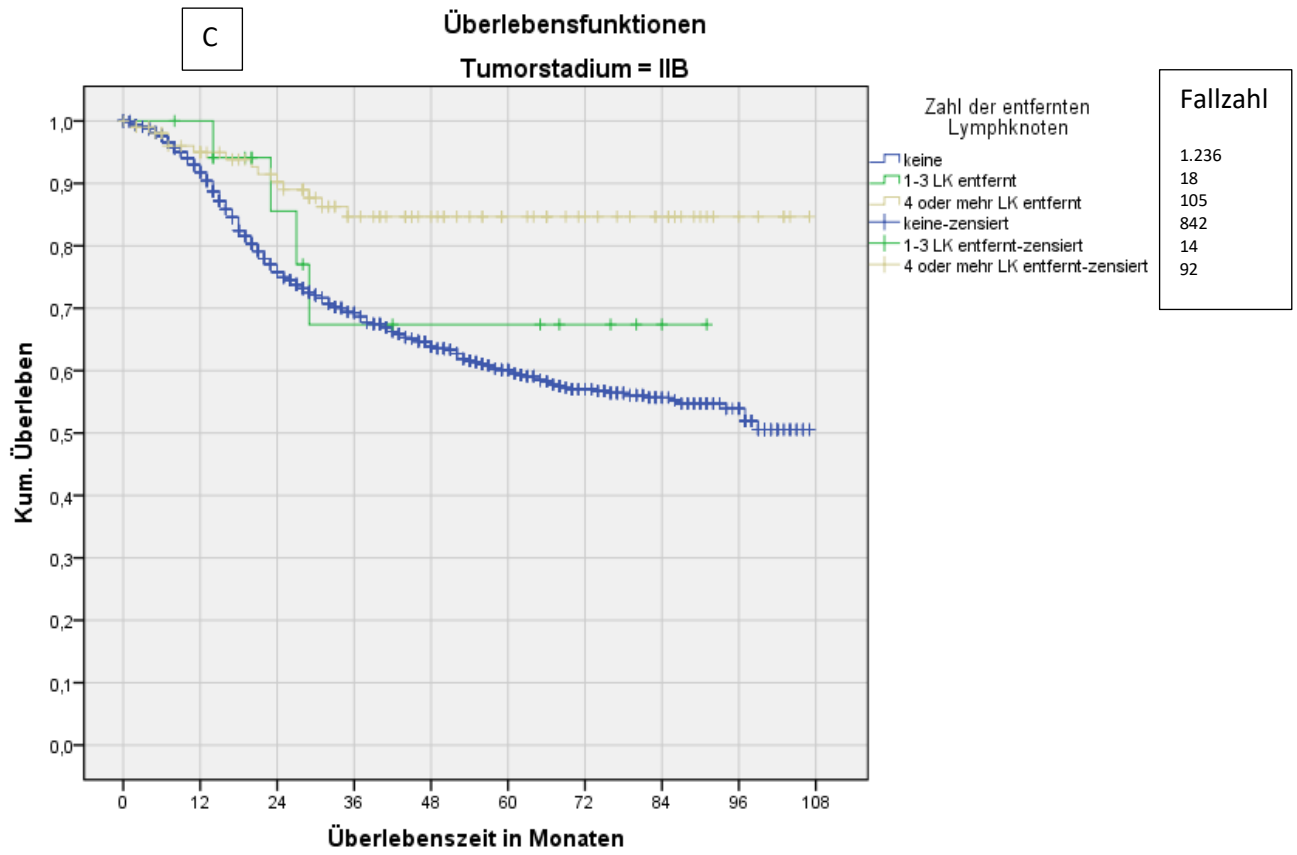
(A) Hier wird das Tumorstadium IB2 dargelegt.



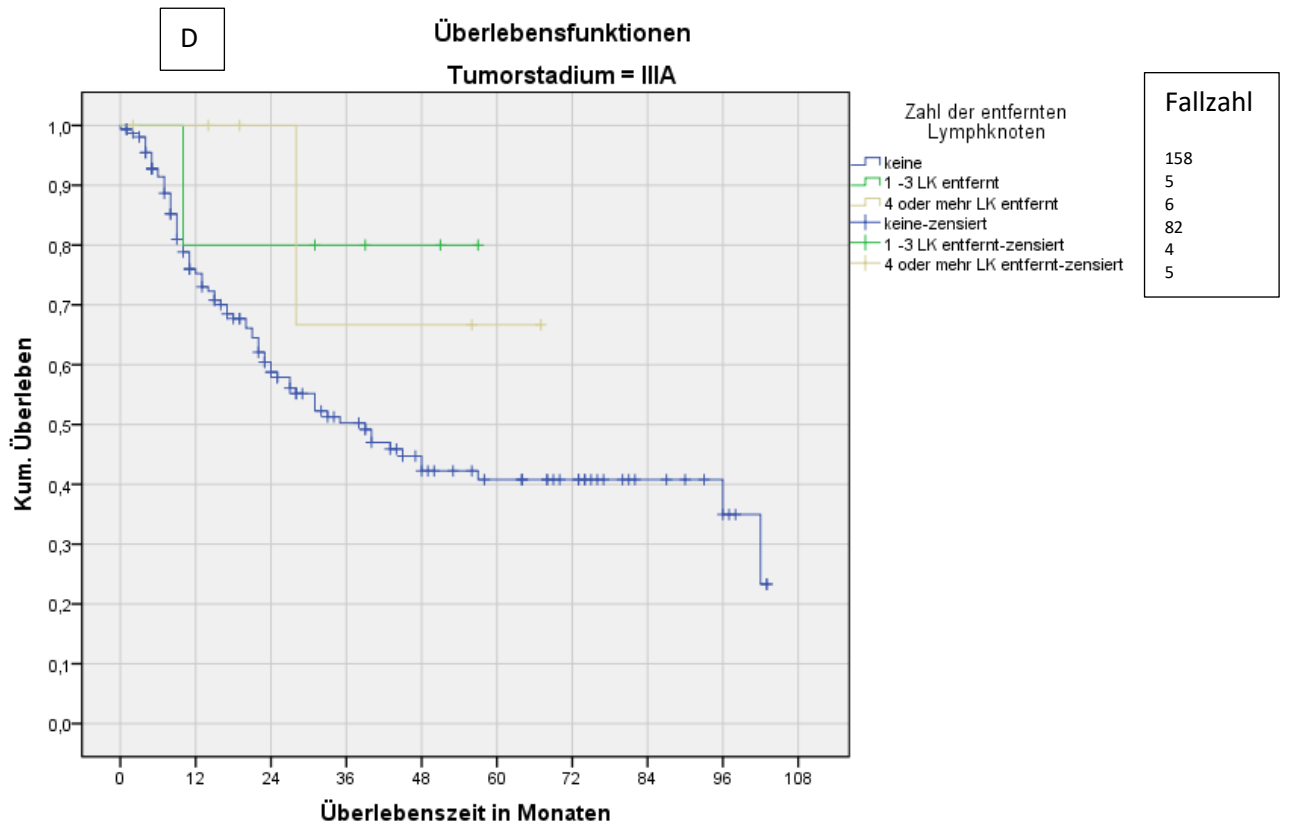
(B) Hier wird das Tumorstadium IIA dargelegt.



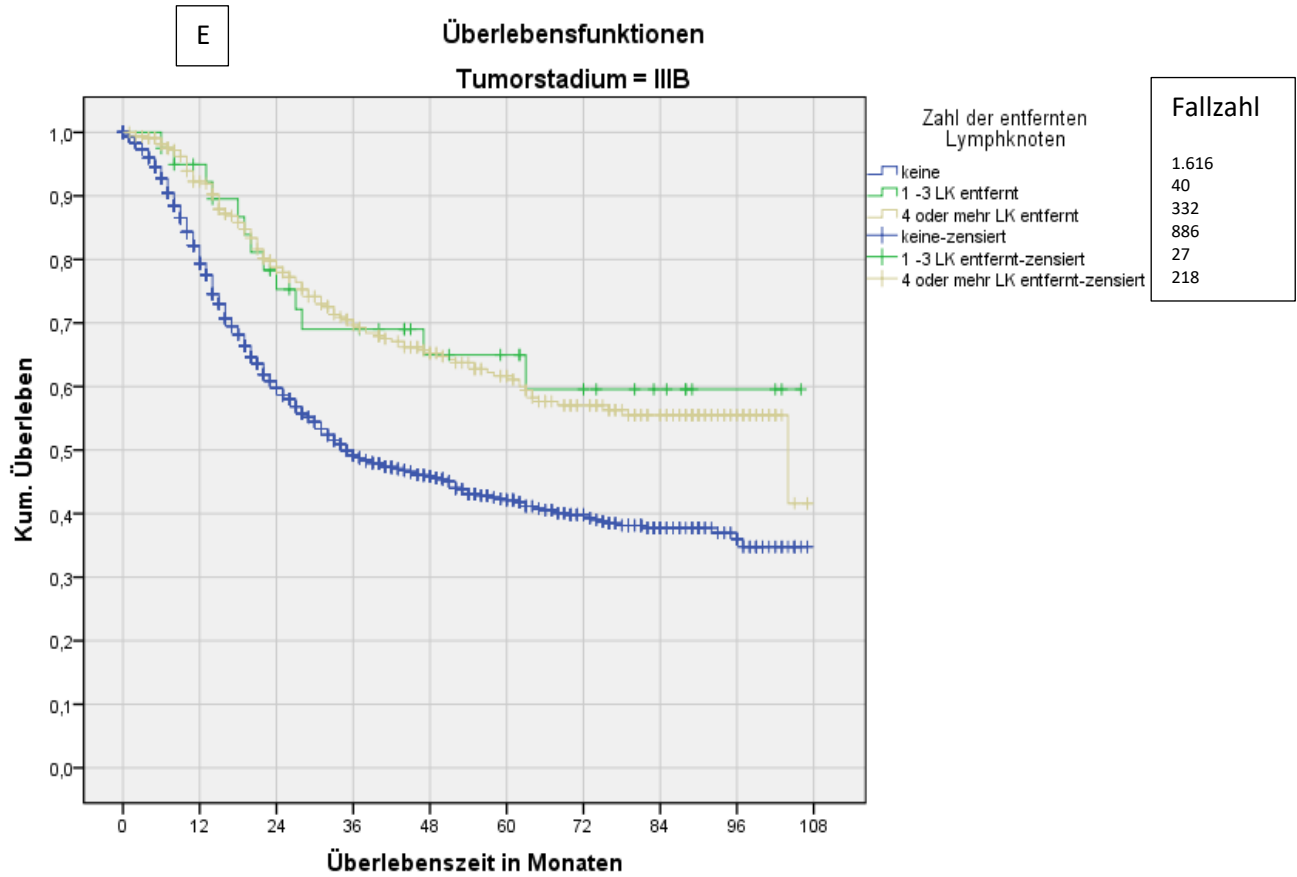
(C) Hier wird das Tumorstadium IIB dargelegt.



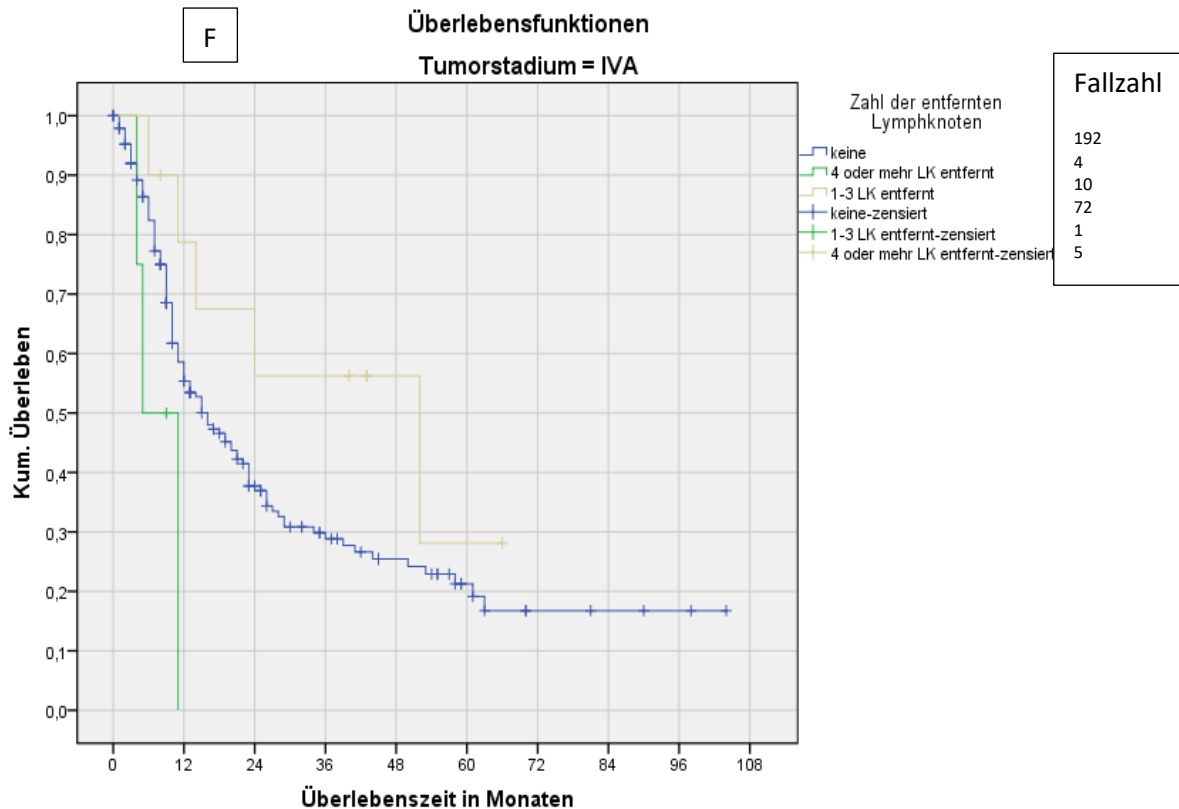
(D) Hier wird das Tumorstadium IIIA dargelegt.



(E) Hier wird das Tumorstadium IIIB dargelegt.



(F) Hier wird das Tumorstadium IVA dargelegt.



4.3.4 Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) zeigt sich in den beiden Gruppen strenge Signifikanz (in den beiden Gruppen $p = ,000$). (Tabelle 22 und Abbildung 9)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) zeigen die Testverfahren Ergebnisse, die den Ergebnissen des Vergleichs zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) analog sind ($p = ,000$). (Tabelle 23 und Abbildung 10)

Beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten) und beim Vergleich der Teststatistik zwischen den zwei Subgruppen (Lymphonodektomie: 1 bis 3 Lymphknoten entfernt und Lymphonodektomie: 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) waren die Ergebnisse aufgrund der zu geringen Stichprobengröße der Subgruppe (1 bis 3 Lymphknoten entfernt) nicht aussagekräftig.

Tabelle 22: Gesamtvergleiche der statistischen Signifikanz (Lymphonodektomie gegen keine Lymphonodektomie) bei unterschiedlichen Lymphknotenstatus

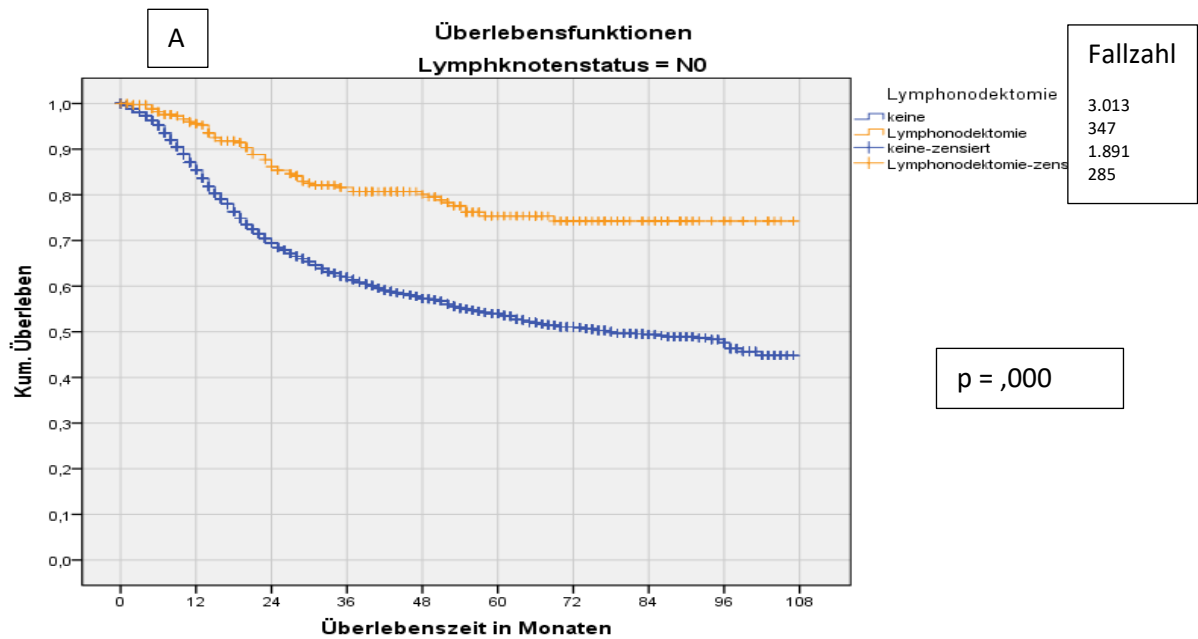
N		Chi-Quadrat	df	Sig.
N0	Logrank (Mantel-Cox)	49,690	1	,000
N1	Logrank (Mantel-Cox)	36,362	1	,000

Tabelle 23: Zusammenfassung der unterschiedlichen Lymphknotenstatus mit Zahlen der Patientinnen mit Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten und 4 oder mehr Lymphknoten) und keine Lymphonodektomie

	N	Zahl der entfernten Lymphknoten (LK)	Keine		1-3 LK entfernt		4 oder mehr LK entfernt	
			Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.
Logrank (Mantel-Cox)	N0	keine Lymphonodektomie			1,897	,168	50,767	,000
		1–3 LK entfernt	1,897	,168			5,883	,015
		4 oder mehr LK entfernt	50,767	,000	5,883	,015		
	N1	keine Lymphonodektomie			4,162	,041	33,695	,000
		1–3 LK entfernt	4,162	,041			,011	,915
		4 oder mehr LK entfernt	33,695	,000	,011	,915		

Abbildung 9: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für die Schichtvariable Lymphknotenstatus und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie und Lymphonodektomie) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine zensiert und Lymphonodektomie zensiert) **(A-B)**

(A) Hier wird die Tumorfreie-Lymphknoten-Gruppe dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,000$.



(B) Hier wird die Befallene-Lymphknoten-Gruppe dargelegt. Die zwei verschiedenen Lebenszeitfunktionen von nicht operierten und operierten Patientinnen unterscheiden sich signifikant voneinander mit $p = ,000$.

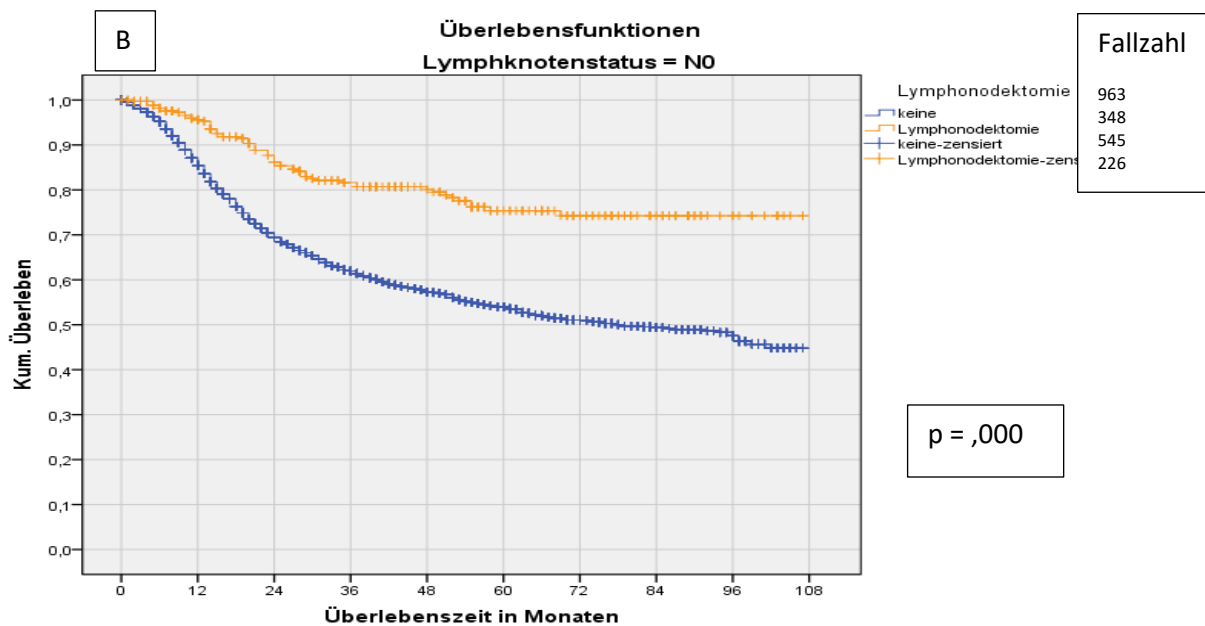
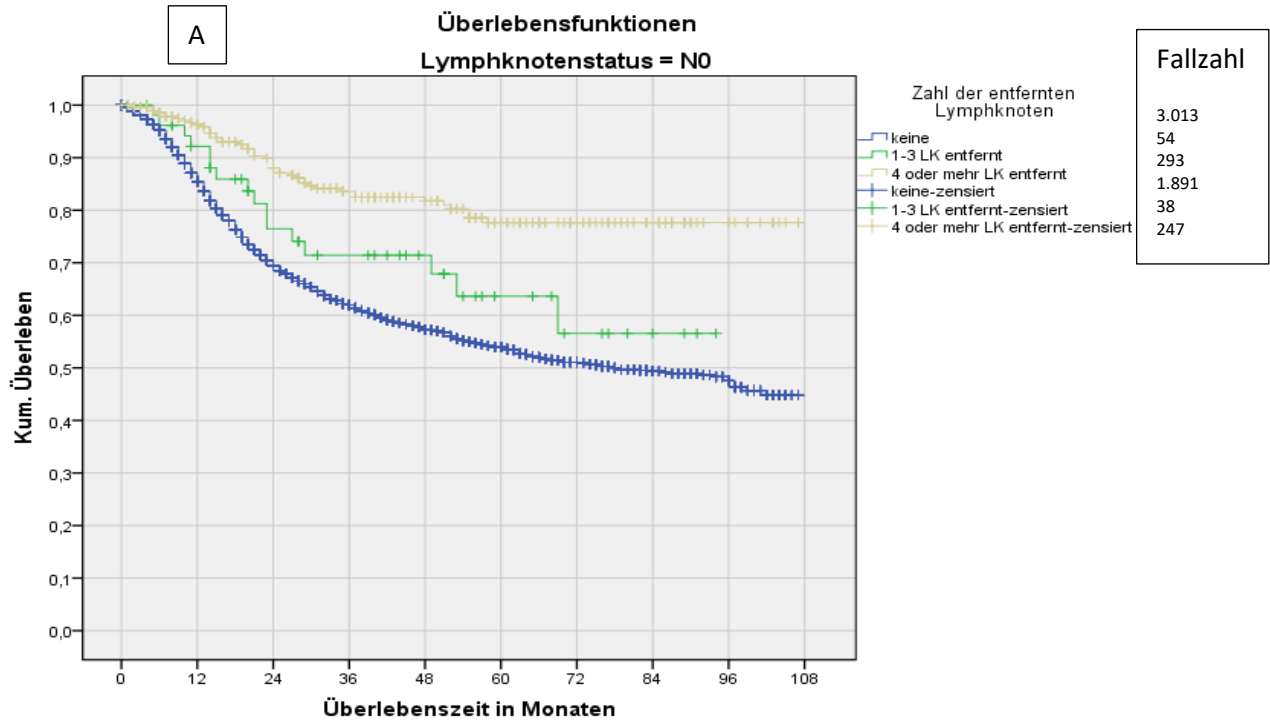
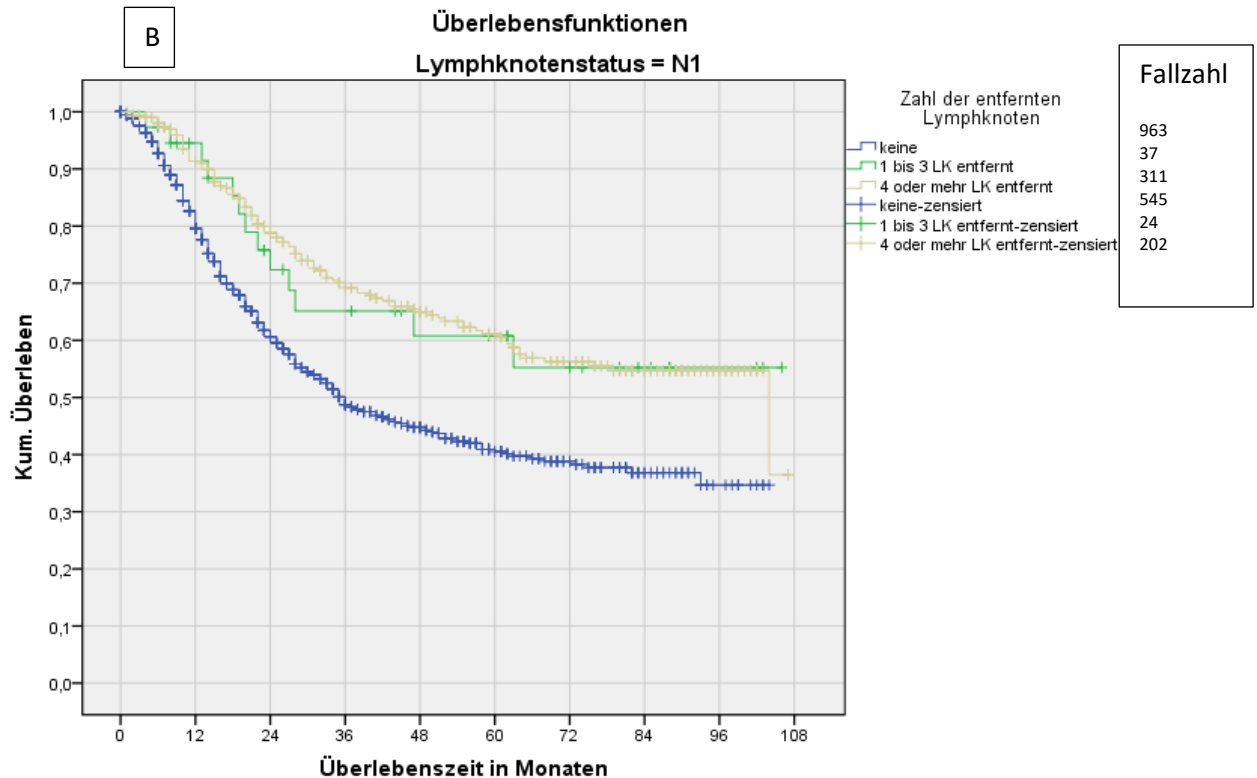


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Lymphonodektomie-Überlebenszeitfunktionen für das Schichtvariable Lymphknotenstatus und die zugehörige Gesamtanzahl der Patientinnen neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie, 1–3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) sowie die Anzahl der zensierten Fälle neben der Beschriftung (keine Lymphonodektomie zensiert, 1–3 Lymphknoten entfernt zensiert und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt zensiert)(A-B)

(A) Hier wird die Gruppe mit tumorfreien Lymphknoten dargelegt.



(B) Hier wird die Gruppe mit befallenen Lymphknoten dargelegt.



4.4 Die Überlebensrate

In diesem Abschnitt wird eine Analyse der Überlebensrate im gesamten Patientinnenkollektiv und in Betrachtung einzelner potenzieller Prognosefaktoren vorgenommen.

Insgesamt betrug die Überlebensrate ohne Berücksichtigung der anderen prognostischen Faktoren bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 69,2 % nach 24 Monaten, 57,1 % nach 48 Monaten, 51,1 % nach 72 Monaten und 46,9 % nach 96 Monaten.

Bei der Subgruppe Lymphonodektomie (1–3 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate bei den gesamten Ergebnissen ohne Betrachtung der prognostischen Faktoren 79,4 % nach 24 Monaten, 71,5 % nach 48 Monaten, 64,3 % nach 72 Monaten und 60,8 % nach 96 Monaten.

Bei der Subgruppe Lymphonodektomie (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate bei den gesamten Ergebnissen ohne Betrachtung der prognostischen Faktoren 85,8 % nach 24 Monaten, 76,7 % nach 48 Monaten, 69,2 % nach 72 Monaten und 67,8 % nach 96 Monaten.

4.4.1 Histologische Subtypen der Tumoren:

Bei Plattenepithelkarzinomen:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 69,1 % nach 24 Monaten, 56,9 % nach 48 Monaten, 50,6 % nach 72 Monaten und 46,9 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 78,1 % nach 24 Monaten, 73,0 % nach 48 Monaten, 64,9 % nach 72 Monaten und 59,5 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 86,1 % nach 24 Monaten, 77,4 % nach 48 Monaten, 69,8 % nach 72 Monaten und 69,2 % nach 96 Monaten.

Bei Adenokarzinomen:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 71,9 % nach 24 Monaten, 61,2 % nach 48 Monaten, 53,8 % nach 72 Monaten und 49,0 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 89,7 % nach 24 Monaten, 71,2 % nach 48 Monaten, 71,2 % nach 72 Monaten und 71,2 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 87,3 % nach 24 Monaten, 77,3 % nach 48 Monaten, 69,2 % nach 72 Monaten und 63,1 % nach 96 Monaten.

4.4.2 Malignitätsgrad:

Beim Malignitätsgrad I:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 75,4 % nach 24 Monaten, 67,5 % nach 48 Monaten, 59,9 % nach 72 Monaten und 51,9 % nach 96 Monaten.

- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 100 % nach 24 Monaten, bei 100 % nach 48 Monaten, bei 100 % nach 72 Monaten und bei 51,9 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 92,6 % nach 24 Monaten, 90,4 % nach 48 Monaten, 78,0 % nach 72 Monaten und 78,0 % nach 96 Monaten.

Beim Malignitätsgrad II:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 70,8 % nach 24 Monaten, 59,7 % nach 48 Monaten, 53,1 % nach 72 Monaten und 48,1 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 79,9 % nach 24 Monaten, 75,2 % nach 48 Monaten, 63,8 % nach 72 Monaten und 63,8 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 89,5 % nach 24 Monaten, 80,7 % nach 48 Monaten, 72,8 % nach 72 Monaten und 71,9 % nach 96 Monaten.

Beim Malignitätsgrad III:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 66,8 % nach 24 Monaten, 53,5 % nach 48 Monaten, 48,1 % nach 72 Monaten und 44,9 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 75,5 % nach 24 Monaten, bei 67,8 % nach 48 Monaten, bei 67,7 % nach 72 Monaten und bei 55,6 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 81,1 % nach 24 Monaten, 71,2 % nach 48 Monaten, 65,9 % nach 72 Monaten und 63,9 % nach 96 Monaten.

Beim Malignitätsgrad IV:

- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 69,8 % nach 24 Monaten, bei 54,0 % nach 48 Monaten und bei 50,7 % nach 72 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 83,3 % nach 24 Monaten, bei 62,5 % nach 48 Monaten, bei 62,5 % nach 72 Monaten und bei 62,5 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 91,7 % nach 24 Monaten, 79,4 % nach 48 Monaten und 55,5 % nach 72 Monaten.

4.4.3 Tumorstadien (AJCC-Stadien):

Beim Tumorstadium IB2:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 81,7 % nach 24 Monaten, 73,4 % nach 48 Monaten, 68,5 % nach 72 Monaten und 67,3 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 73,7 % nach 24 Monaten, bei 64,5 % nach 48 Monaten, bei 35,8 % nach 72 Monaten und bei 35,8 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 89,9 % nach 24 Monaten, 81,6 % nach 48 Monaten, 81,6 % nach 72 Monaten und 81,6 % nach 96 Monaten.

Beim Tumorstadium IIA:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 74,8 % nach 24 Monaten, 59,2 % nach 48 Monaten, 52,5 % nach 72 Monaten und 45,4 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 80 % nach 24 Monaten, bei 80 % nach 48 Monaten, bei 80 % nach 72 Monaten und bei 80 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 82,5 % nach 24 Monaten, 80,2 % nach 48 Monaten, 65,9 % nach 72 Monaten und 65,9 % nach 96 Monaten.

Beim Tumorstadium IIB:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 75,2 % nach 24 Monaten, 63,3 % nach 48 Monaten, 56,7 % nach 72 Monaten und 53,3 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 85,6 % nach 24 Monaten, bei 67,4 % nach 48 Monaten, bei 67,4 % nach 72 Monaten und bei 67,4 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 89,3 % nach 24 Monaten, 83,9 % nach 48 Monaten, 83,9 % nach 72 Monaten und 83,9 % nach 96 Monaten.

Beim Tumorstadium IIIA:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 58,2 % nach 24 Monaten, 42,7 % nach 48 Monaten, 41,2 % nach 72 Monaten und 41,2 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei: 80 % nach 24 Monaten, bei 80 % nach 48 Monaten, bei 80 % nach 72 Monaten und bei 80 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 98 % nach 24 Monaten, 67,2 % nach 48 Monaten 67,2 % nach 72 Monaten und 67,2 % nach 96 Monaten.

Beim Tumorstadium IIIB:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 59,2 % nach 24 Monaten, 45,2 % nach 48 Monaten, 39,6 % nach 72 Monaten und 35,9 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 86,5 % nach 24 Monaten, bei 80,4 % nach 48 Monaten, bei 64,6 % nach 72 Monaten und bei 64,6 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 78,6 % nach 24 Monaten, 65,3 % nach 48 Monaten, 56,7 % nach 72 Monaten und 55,2 % nach 96 Monaten.

Beim Tumorstadium IVA:

- Aufgrund der zu geringen Stichprobengröße der Gruppe mit Tumorstadium IVA sind die Ergebnisse nicht aussagekräftig. Allerdings war die Anzahl der Ereignisse relativ hoch (120 bei keiner Lymphonodektomie, 3 bei 1–3 Lymphknoten entfernt und 5 bei 4 oder mehr Lymphknoten). Die Mehrheit dieser Ereignisse ist im Zeitraum von weniger als 24 Monaten eingetreten.

4.4.4 Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall):

Bei tumorfreien Lymphknoten:

- betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 71,5 % nach 24 Monaten, 60,1 % nach 48 Monaten, 54,0 % nach 72 Monaten und 50,2 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 83,5 % nach 24 Monaten, bei 77,1 % nach 48 Monaten, bei 69,0 % nach 72 Monaten und bei 63,2 % nach 96 Monaten.
- Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 89,9 % nach 24 Monaten, 83,9 % nach 48 Monaten, 78,2 % nach 72 Monaten und 77,0 % nach 96 Monaten.

Bei befallenen Lymphknoten:

- o betrug die Überlebensrate bei der Subgruppe (keine Lymphonodektomie) 60,0 % nach 24 Monaten, 44,4 % nach 48 Monaten, 38,9 % nach 72 Monaten und 35,2 % nach 96 Monaten.
- o Bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) lag die Überlebensrate bei 70,4 % nach 24 Monaten, bei 63,4 % nach 48 Monaten, bei 53,8 % nach 72 Monaten und bei 53,8 % nach 96 Monaten.
- o Bei der Subgruppe (4 oder mehr als 4 Lymphknoten entfernt) betrug die Überlebensrate 78,7 % nach 24 Monaten, 65,0 % nach 48 Monaten, 55,9 % nach 72 Monaten und 54,4 % nach 96 Monaten.

4.5: Multivariate Analyse der Prognosefaktoren (Cox-Regression):

Mithilfe der Cox-Regressionsanalyse konnte die Aussagekraft der einzelnen Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben evaluiert werden. Bis auf den Nodalstatus haben alle kategorialen Kovariaten einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko, wie in Tabellen 24 und 25 dargestellt wird.

Die Lymphonodektomie zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = ,000$) mit Hazard Ratio $\text{Exp}(B) = 1,948$ und laut dem Konfidenzintervall mind. 1,641 (HR 1,948, 95 % CI 1,641 bis 2,410, $p = 0,000$). (Abbildung 11)

Das Sterberisiko steigt in der Gruppe ohne Entfernungen der Lymphknoten um etwa den Faktor 1,948, bzw. das Sterberisiko sinkt bei der Lymphonodektomie um das 0,513-Fache ($1/1,948$).

Abbildung 11: Hazardfunktion

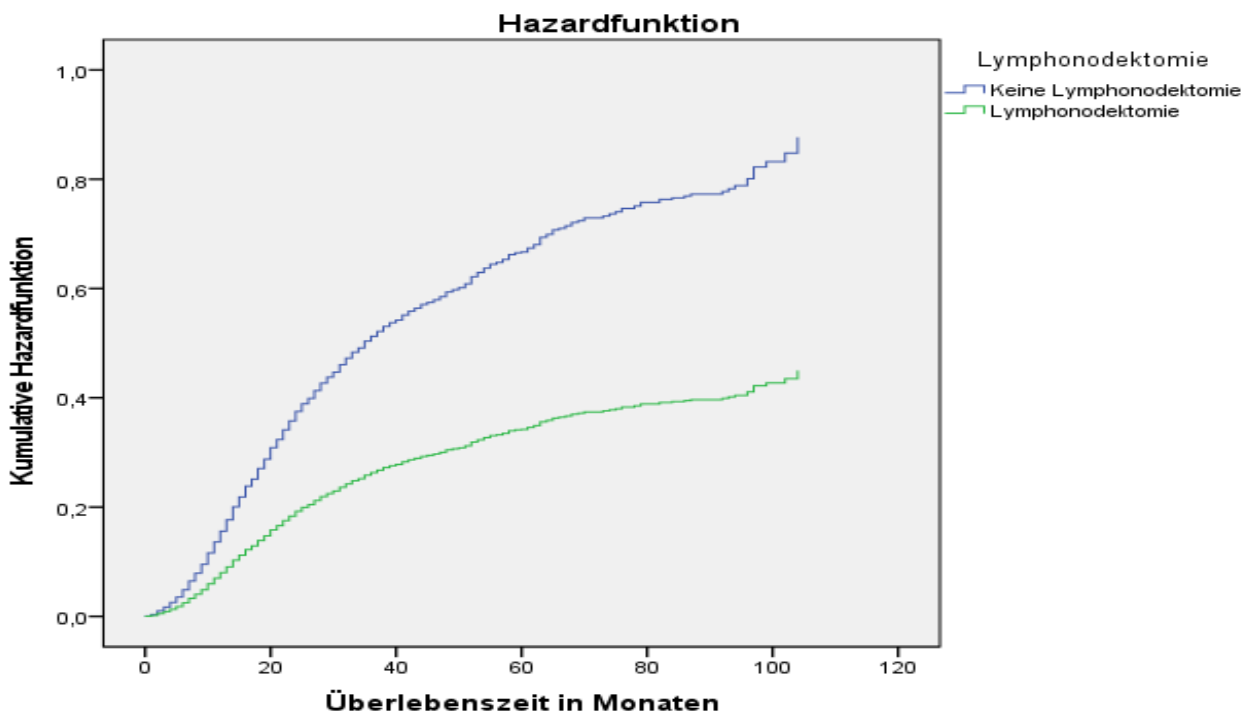


Tabelle 24: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Stratum	Schichten kennzeichnen	Ereignis	zensiert	Prozent zensierte
0	Keine Lymphonodektomie	1540	2436	61,3 %
1	Lymphonodektomie	184	506	73,3 %
Insgesamt		1724	2942	63,1 %

Tabelle 25: Cox-Regression des Gesamtüberlebens/Sterberisikos

	B	SE	Wald	Df	Signifikanz	Exp(B)	95,0 %-Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							untere	obere
Patientinnenalter	,145	,020	52,189	1	,000	1,156	1,112	1,203
Tumorstadium			216,064	5	,000			
Tumorstadium (1)	-,895	,111	65,380	1	,000	,409	,329	,508
Tumorstadium (2)	-,531	,099	29,016	1	,000	,588	,485	,713
Tumorstadium (3)	-,640	,071	80,524	1	,000	,527	,458	,606
Tumorstadium (4)	-,086	,125	,472	1	,492	,918	,719	1,172
Tumorstadium (5)	,660	,097	46,193	1	,000	1,936	1,600	2,342
Malignitätsgrad			9,191	3	,027			
Malignitätsgrad (1)	-- ,181	,089	4,096	1	,043	,834	,700	,994
Malignitätsgrad (2)	-,005	,055	,007	1	,934	,995	,893	1,109
Malignitätsgrad (3)	,104	,054	3,684	1	,055	1,110	,998	1,235
histologische Subtypen			8,491	4	,075			
histologische Subtypen (1)	,184	,074	6,182	1	,013	1,203	1,040	1,391
histologische Subtypen (2)	,062	,239	,068	1	,794	1,064	,666	1,701
histologische Subtypen (3)	-,075	,140	,284	1	,594	,928	,705	1,221
histologische Subtypen (4)	,528	,381	1,917	1	,166	1,695	,803	3,577
Nodal-Status	,020	,068	,086	1	,769	1,020	,894	1,164
Lymphonodektomie	,667	,082	66,574	1	,000	1,948	1,641	2,410

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden der Stellenwert der Lymphonodektomie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom und ihr Einfluss auf die Überlebensrate untersucht. Insgesamt wurden 4.671 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, bei denen die Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms zwischen 2004 und 2012 festgestellt wurde. Diese Patientinnen wurden alle bestrahlt und operiert, entweder inklusive einer Lymphonodektomie oder ohne Lymphonodektomie. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Auswertung einer frei zugänglichen Datenbank (SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results Program) aus den USA (SEER Program Coding and Staging Manual 2014, Cervix Uteri C530–C539). In dieser Studie wurden sämtliche Patientinnen mit einem lokalen fortgeschrittenen Zervixkarzinom (mit einem Tumorstadium FIGO IB2–FIGO IVa) nach Anwendung der Ausschlusskriterien eingeschlossen.

Einfluss der Lymphonodektomie im gesamten Patientinnenkollektiv:

Bei 695 Patientinnen (14,9 %) wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Nur bei 91 Patientinnen (1,9 %) wurden 1–3 Lymphknoten entfernt und bei 604 Patientinnen (12,9 %) 4 oder mehr Lymphknoten entfernt.

Die Überlebensrate der Patientinnen mit Lymphonodektomie war signifikant höher im Vergleich mit den Patientinnen ohne Lymphonodektomie ($p = ,000$). Dieser signifikante Unterschied konnte insbesondere bei Entfernung von 4 oder mehr Lymphknoten beobachtet werden ($p = ,000$).

Bei Entfernung von 1–3 Lymphknoten waren die Ergebnisse leicht signifikant ($p = ,043$). Der Vergleich der zwei Lymphonodektomie-Gruppen (1 bis 3 Lymphknoten entfernt und 4 oder mehr Lymphknoten entfernt) war nicht signifikant.

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse war der Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensrate signifikant und die Patientinnen mit Lymphonodektomie hatten ein höheres Gesamtüberleben.

Eine vergleichbare Studie, die die therapeutische Rolle der Lymphonodektomie beim Zervixkarzinom in Tumorstadien IA2-IIA untersucht, zeigt ebenfalls einen positiven Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensrate. Die Daten von 5.522 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in den Tumorstadien IA2 bis IIA wurden analysiert. Sämtliche Patientinnen wurden per radikaler Hysterektomie operiert. Bei 16 % der Patientinnen wurden weniger als 10 Lymphknoten entfernt, bei 37 % der Patientinnen wurden 11–20 Lymphknoten entfernt, bei 27 % der Patientinnen wurden 21–30 Lymphknoten entfernt und bei 16 % der Patientinnen wurden mehr als 30 Lymphknoten entfernt. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Überlebensrate von Patientinnen mit einer Lymphonodektomie, insbesondere bei nodal negativen Patientinnen, besser war. Je mehr Lymphknoten entfernt wurden, desto besser war die Überlebensrate in der nodal negativen Gruppe. In der nodal negativen Gruppe wurden bei 24 % der Patientinnen 21–30 Lymphknoten entfernt.

Deren Sterberisiko war im Vergleich zu den Patientinnen mit weniger als 10 entfernten Lymphknoten niedriger (HR = 0,76; 95 % CI, 0,53–1,09). Das Sterberisiko bei den Patientinnen mit mehr als 30 entfernten Lymphknoten war noch niedriger (HR = 0,64; 95 % CI, 0,43–0,96). In der nodal positiven Gruppe zeigt die höhere Anzahl der entfernten Lymphknoten keinen Einfluss auf das Überleben (HR = 0,75; 95 % CI, 0,47–1,22). Die Studie zeigt, dass die Lymphonodektomie einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate bei nodal negativen Frühstadien-Zervixkarzinomen hat (53).

In einer prospektiven, international multizentrischen Studie (Uterus-11-Studie) wurde der Unterschied zwischen dem chirurgischen und dem klinischen Staging vor primärer Radiochemotherapie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Tumorstadien FIGO-Stadien IIB–IVA, hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, untersucht. Die Patientinnen wurden 1 : 1 in zwei Gruppen (chirurgisches Staging und klinisches Staging) randomisiert. Insgesamt wurden 255 Patientinnen (chirurgisches Staging n = 130 und klinisches Staging n = 125) in die Studie eingeschlossen. Das chirurgische Staging erfolgte in 96,6% der Fälle mittels transperitonealer Laparoskopie, bei den restlichen wurde eine Laparotomie durchgeführt. Die mediane Überwachungszeit betrug 90 Monate. Die Ergebnisse ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen (chirurgisches Staging und klinisches Staging) bezüglich des rezidivfreien Überlebens (p = 0,084). Lediglich beim Tumorstadium FIGO IIB war das chirurgische Staging mit einem längeren rezidivfreien Überleben verbunden (HR 0,51, 95 % CI 0,30–0,86, p = 0,011). Das laparoskopische Staging führte in 33 % der Fälle zum Up-Staging (39 Fälle von 120). Eine Post-hoc-Analyse wurde durchgeführt und ergab, dass das chirurgische Staging mit einem krebsspezifischen Überleben verbunden war (HR 0,61, 95 % CI 0,40 bis 0,93, p = 0,020) (61).

Aufgrund der Studienlage zeigt sich ein positiver Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensrate der Patientinnen. Dies kann durch unsere Daten sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse bestätigt werden. Trotz erhöhter intra- und postoperativer Morbidität der systemischen Lymphonodektomie bleibt diese ein wichtiger Bestandteil der Behandlung eines lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms.

Patientinnenalter:

In dieser Studie lag das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei einem Mittelwert = 52,44 ± Standardabweichung (SD) = 14,478. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt bei der ersten Diagnose, während die älteste 102 Jahre alt war. In der Literatur findet man ähnliche Ergebnisse. In anderen Studien lag das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms bei 53 mit einem Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren (2).

Die Ergebnisse zeigten, dass eine Lymphonodektomie (insbesondere die Entfernung von mehr als 4 Lymphknoten) in einem Alter zwischen 30 und 70 Jahren einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate hat.

Histologische Subtypen der Tumoren:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Verteilung der histologischen Subtypen von 82,57 % mit Plattenepithelkarzinomen (n = 3.857), 12,75 % mit Adenokarzinomen (n = 596) und 4,68 % mit seltenen histologischen Subtypen (z. B. adenosquamöse Karzinome, endometrioiden Karzinome, neuroendokrine Karzinome) (n = 218). Diese Ergebnisse ähneln den Daten in der Literatur, in der die Plattenepithelkarzinome mit ca. 80 % und die Adenokarzinome mit ca. 20 % als der häufigste und der zweithäufigste histologische Subtyp dargestellt werden (2,16).

In vielen Studien werden die histologischen Subtypen als unabhängiger Prognosefaktor bezüglich der Überlebenszeit dargestellt. In einigen Studien werden manche histologischen Subtypen wie z.B. die Adenokarzinome als schlechter prognostischer Faktor mit einem negativen Einfluss auf die gesamte Überlebensrate betrachtet (35,62).

Die vorhandene Literatur weist bei den neuroendokrinen Karzinomen auf eine extrem schlechte Prognose hin. Diese Tumore haben in 25–30 % der Fälle keine neuroendokrine Komponente (31). In dieser Studie lässt sich auch ein positiver Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensrate (insbesondere die Entfernung von mehr als 4 Lymphknoten) bei den beiden häufigen histologischen Subtypen darstellen.

Bei den seltenen histologischen Subtypen waren die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Stichprobengröße nicht aussagekräftig. Allerdings weisen die Ergebnisse bei den adenosquamösen Karzinomen keinen positiven Einfluss der Lymphonodektomie auf die gesamte Überlebensrate auf.

Malignitätsgrad:

Die Ergebnisse zeigen, dass die Mehrheit der Tumore einen histologischen Malignitätsgrad II mit 44,76 % (n = 2.091) und einen histologischen Malignitätsgrad III mit 46,90 % (n = 2.191) besaßen. Die Malignitätsgrade I und IV wurden nur bei 5,99 % (n = 280) und 2,33 % (n = 109) der Patientinnen präsentiert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ebenfalls einen positiven Einfluss der Lymphonodektomie auf die gesamte Überlebensrate bei allen Malignitätsgraden. Insbesondere bei den Malignitätsgraden II und III zeigen die Testverfahren eine starke Signifikanz ($p = ,000$).

Tumorstadium:

Das Tumorstadium ist ein entscheidender Faktor der Therapieplanung sowie der Prognose des Zervixkarzinoms. Laut den deutschen Leitlinien soll ein Therapieplan in Abhängigkeit von dem histologischen Tumorstadium erstellt werden. Diese Klassifizierung erfolgt mittels TNM-, UICC- und FIGO-Klassifikationen, was durch operatives Staging oder interventionelle Diagnostik gesichert werden konnte.

In dieser Studie befanden sich 10,93 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IB2 (n = 511), 9,37 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IIA (n = 438), 29,09 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IIB (n = 1.359), 3,61 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IIIA

(n = 169), 42,56 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IIIB (n = 1.988) und 4,41 % der Zervixkarzinome mit einem Tumorstadium IVA (n = 206).

Hier zeigen sich unterschiedliche Stichprobengrößen, in denen die Mehrheit der Patientinnen Zervixkarzinome mit den Tumorstadien IIB, IIIB, IB2 und IIA aufweist.

Bei den Tumorstadien IIA, IIB und IIIB zeigten die Testverfahren einen positiven Einfluss der Lymphonodektomie auf die gesamte Überlebensrate. Hier waren die Stichprobengrößen ausreichend und die statistische Signifikanz war ebenfalls relevant. Diese Ergebnisse waren bei der Lymphonodektomie insgesamt eindeutig. Allerdings ergaben die Ergebnisse bei denselben Tumorstadien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Entfernung von 4 oder mehr Lymphknoten und der Entfernung von 1–3 Lymphknoten.

Die Entfernung von 1–3 Lymphknoten hatte lediglich beim Tumorstadium IIIB einen positiven Einfluss auf die gesamte Überlebensrate ($p = ,012$).

Beim Tumorstadium IB2 zeigten die Ergebnisse im Gegenteil keinen Einfluss der Lymphknotenektomie insgesamt auf die Überlebensrate ($p = ,125$). Nur bei einer Entfernung von 4 oder mehr Lymphknoten waren die Ergebnisse leicht signifikant ($p = ,023$). Es war bei diesem Tumorstadium auch festzustellen, dass die Kurve der Subgruppe (1 bis 3 Lymphknoten entfernt) unter der Überlebenszeit der Gruppe (Lymphonodektomie) lag. Hier hatte somit die Entfernung von 1–3 Lymphknoten einen negativen Einfluss auf die gesamte Überlebensrate.

Die Stichprobengrößen in der Gruppen mit den Tumorstadien IIIA und IVA waren zu gering, sodass die Ergebnisse nicht aussagekräftig waren.

Der Lymphknotenstatus (Lymphknotenbefall):

In der Literatursuche fanden sich zahlreiche Studien, die den Lymphknotenstatus bzw. den Lymphknotenbefall als entscheidenden prognostischen Faktor aufweisen (56, 57).

In dieser Studie gab es 71,93 % der Fälle mit tumorfreien Lymphknoten (n = 3.360) und 28,06 % der Fälle (n = 1.311) mit befallenen Lymphknoten. Die Stichprobengrößen der beiden Gruppen waren ausreichend, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Lediglich bei der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) waren die Stichprobengrößen zu gering.

Die Fälle mit befallenen Lymphknoten (N1) wurden bei Tumorstadien IIIB und IVA beobachtet. Im Tumorstadium IIIB waren die Lymphknoten bei 94,58% (n=1240) der betroffenen Patientinnen befallen. Im Tumorstadium IVA trifft dies für 5,4% (n=71) der Fälle zu.

Unsere Ergebnisse zeigen einen positiven Einfluss der Lymphonodektomie auf die Überlebensrate der Patientinnen, unabhängig davon, ob die Lymphknoten befallen waren oder nicht ($p = ,000$).

Die Entfernung von 4 oder mehr als 4 Lymphknoten hat bei befallenen sowie tumorfreien Lymphknoten einen positiven Einfluss auf die gesamte Überlebensrate ($p = ,000$).

Bei der Entfernung von 1–3 Lymphknoten waren die Stichprobengrößen zu gering. Trotzdem zeigen die Ergebnisse bei befallenen Lymphknoten eine leichte Signifikanz ($p = ,041$), dies ergibt einen positiven Einfluss auf die gesamte Überlebensrate im Vergleich mit der Subgruppe ohne

Lymphonodektomie. Bei tumorfreien Lymphknoten gab es hingegen keinen signifikanten Unterschied ($p = ,168$) zwischen den beiden Subgruppen (Lymphonodektomie 1–3 Lymphknoten und keine Lymphonodektomie).

Ein Vergleich der beiden Subgruppen (1–3 Lymphknoten entfernt und mehr als 4 Lymphknoten entfernt) war aufgrund der geringen Stichprobengröße der Subgruppe (1–3 Lymphknoten entfernt) nicht möglich, daher waren die Ergebnisse nicht aussagekräftig. Allerdings zeigt es sich, dass die Entfernung von 4 oder mehr als 4 Lymphknoten bei tumorfreien Lymphknoten einen besseren Einfluss auf die gesamte Überlebensrate im Vergleich zu der Entfernung von 1–3 Lymphknoten ($p = ,015$) hat.

Bei befallenen Lymphknoten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Entfernung von 1–3 Lymphknoten und der Entfernung von 4 oder von mehr als 4 Lymphknoten ($p = ,915$).

Ein Lymphknotenbefall (N1) wurde in diesem Patientinnenkollektiv per histologischer Untersuchung nach Lymphonodektomie oder Aspiration der Lymphknoten (8 Fälle: 6 Fälle mit Lymphknotenbefall und 2 Fälle ohne Lymphknotenbefall) festgestellt.

Kritisch bleibt anzumerken, dass es in unserem Patientinnenkollektiv 610 Fälle mit einem Lymphknotenbefall (N1) gab, bei denen weder eine Lymphonodektomie noch eine Aspiration durchgeführt wurde. Die Fälle befanden sich ausschließlich in den Tumorstadien IIIB und IVA. In den selben Tumorstadien (IIIB, IVA) gab es aber Patientinnen, bei denen eine Aspiration der Lymphknoten oder eine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Ebenso ist unklar, wie in 610 Fälle der N1-Status definiert wurde (operativ oder apparativ). In unserer retrospektiven Analyse war es anhand der vorhandenen Daten nicht möglich, festzustellen, ob bei den 610 Fällen der N1-Status nur anhand des klinischen Befundes (z. B. bildgebende Verfahren) diagnostiziert wurde.

Insgesamt schärfen unsere Daten jedoch die Aussage, dass die obengenannten Patientinnen von einer Lymphonodektomie profitieren können.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde der Einfluss einer Lymphonodektomie beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom auf das gesamte Überleben analysiert. Die Patientinnendaten stammen aus der frei zugänglichen Datenbank (SEER) in den USA. Diese Daten stammen von Patientinnen, bei denen die Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms zwischen 2004 und 2012 festgestellt wurde. Insgesamt wurden nach Applizieren der Ausschlusskriterien 4.671 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinomen in die Studie eingeschlossen. Diese Patientinnen erfüllten die aufgeführten Einschlusskriterien und wurden alle bestrahlt. 695 Patientinnen (14,9 %) erhielten eine Lymphonodektomie. Nur bei 91 Patientinnen (1,9 %) wurden ein bis drei Lymphknoten und bei 604 Patientinnen (12,9 %) vier oder mehr Lymphknoten entfernt.

Zunächst erfolgte eine univariate Analyse des gesamten Patientinnenkollektivs, um den Einfluss der Lymphonodektomie auf die Gesamtüberlebensrate der Patientinnen zu untersuchen. Die gesamten Überlebensraten der beiden Gruppen (Lymphonodektomie und keine Lymphonodektomie) wurden verglichen, um die Fragestellung unserer Studie zu beantworten.

Die Überlebensrate war signifikant höher in der Patientinnengruppe mit Lymphonodektomie im Vergleich mit den Patientinnen ohne Lymphonodektomie. Dieser signifikante Unterschied konnte insbesondere bei Entfernung von vier oder mehr Lymphknoten beobachtet werden.

Anschließend erfolgte eine Einteilung der Patientinnen in unterschiedliche Gruppen je nach prognostischen Faktoren (z. B. nach Patientinnenalter, histologischen Subtypen der Tumore, Malignitätsgrad, Tumorstadium und Lymphknotenstatus).

Die Patientinnen wurde bei jedem einzelnen prognostischen Faktor zunächst in zwei Subgruppen, eine Subgruppe mit Lymphonodektomie und eine andere Subgruppe ohne Lymphonodektomie, geteilt.

Eine andere Subgruppierung erfolgte in drei Subgruppen, eine Subgruppe mit Lymphonodektomie (ein bis drei Lymphknoten wurden entfernt), eine andere Subgruppe mit Lymphonodektomie (vier oder mehr Lymphknoten wurden entfernt) und eine letzte Subgruppe ohne Lymphonodektomie.

Die gesamten Überlebensraten dieser Subgruppen werden verglichen, um die Fragestellung unserer Studie zu beantworten.

Insgesamt zeigten die Patientinnen mit einer Lymphonodektomie (insbesondere die Entfernung von mehr als vier Lymphknoten) mit einem Alter zwischen 30 und 70 Jahren eine höhere Überlebensrate.

Bei den Plattenepithelkarzinomen sowie bei den Adenokarzinomen zeigten die Patientinnen mit einer Lymphonodektomie (insbesondere die Entfernung von mehr als vier Lymphknoten) ebenfalls eine höhere Überlebensrate.

Die Patientinnen mit den Tumoren der Malignitätsgrade II und III, die eine Lymphonodektomie erhielten, hatten ebenfalls eine höhere Überlebensrate. Die Ergebnisse bei den Malignitätsgraden I und IV mit Lymphonodektomie zeigten auch eine höhere Überlebensrate, allerdings statistisch leicht signifikant.

Die Patientinnen mit den Tumorstadien IIA, IIB und IIIB, die eine Lymphonodektomie bekamen, hatten eine höhere Überlebensrate. Diese bezieht sich auf die Entfernung von vier oder mehr Lymphknoten.

Bei den Tumorstadien IIIA und IVA waren die Ergebnisse aufgrund geringer Stichprobengröße nicht aussagekräftig.

Beim Tumorstadium IB2 gab es keinen Einfluss der Lymphonodektomie insgesamt auf die Überlebensrate.

Lediglich im Tumorstadium IIIB war die Überlebensrate bei Entfernung von einem bis drei Lymphknoten höher. In allen anderen Tumorstadien war die Entfernung von einem bis drei Lymphknoten nicht signifikant.

Bei den Patientinnen mit befallenen Lymphknoten sowie mit tumorfreien Lymphknoten, die eine Lymphonodektomie bekamen (insbesondere die Entfernung von vier oder mehr als vier Lymphknoten), war die Überlebensrate eindeutig höher. Aufgrund kleiner Stichprobengröße der Subgruppe (ein bis drei Lymphknoten entfernt) waren die Ergebnisse beim Vergleich der beiden Subgruppen (ein bis drei Lymphknoten entfernt und mehr als vier Lymphknoten entfernt) nicht aussagekräftig. Jedoch hatten die Patientinnen mit der Entfernung von vier oder mehr als vier Lymphknoten bei tumorfreien Lymphknoten eine bessere Überlebensrate im Vergleich mit den Patientinnen mit der Entfernung von einem bis drei Lymphknoten. Bei befallenen Lymphknoten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Entfernung von einem bis drei Lymphknoten und der Entfernung von vier oder mehr als vier Lymphknoten.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse unserer Studie sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse, dass die Lymphonodektomie, vor allem die Entfernung von vier oder mehr als vier Lymphknoten, in der Mehrheit der Fälle einen positiven Einfluss auf die gesamte Überlebensrate beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom hat. Zukünftige prospektive Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigen sollten, werden benötigt.

7. Literaturverzeichnis:

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.) (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. RKI, GEKID, Berlin
2. RKI. Krebs in Deutschland 2009/10. 2013;
http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=46DBFE3D158B3FAC7325A798CA3A80F.2_cid372?blob=publicationFile
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of cancer incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424
4. Seifert U, Klug SJ. Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(3): S. 294-301
5. Wittekind C, , et al. TNM Supplement. A Commentary on uniform use. 2012
6. Moreno V, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*, 2002. 359(9312): S. 1085-92
7. Castellsague X, Bosch F, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.*, 2002. 89(2): S. 191-9
8. Walboomers M, Jacobs M, Manos M, Bosch F, Kummer J, Shah K, , et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.* 189: S. 12–19 (1999)
9. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage J, Castle P. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011. 103(5): S. 368-83
10. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100(7): S. 513–517
11. Stoler M, Bergeron C, Colgan T J. Squamous cell tumours and precursors, in WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC
12. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS. Glandular tumours and precursors, in WHO Classification of tumours of the Female Reproductive Organs. 2014, IARC
13. Appleby P, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives. *Lancet*, 2007. 370(9599): S. 1609-21
14. IARC, combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen- progestogen menopausal therapy. IARC monogr. evaluation Carcinogenic risks, 2007. 91: S. 1-528
15. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent results cancer*, 2005. 166: S. 277- 97

16. Onkologe (Berl). Epidemiologie, Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms, 2016 October ; 22(10): 725–736. doi:10.1007/s00761-016-0092-7
17. Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 2010, Weinheim: Wiley-VCH Verlag
18. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, , et al. FIGO Committee Report, Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri, DOI:10.1002/ijgo.12749
19. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol. Oncol.* 2019;152: S. 87–93
20. Juretzka MM, et al. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2- IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol. Oncol.*, 2004. 93(1): S. 107-11
21. Marchiole P, , et al. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early stage cervical cancer: a retrospective case control surgicopathological study. *Gynecol. Oncol.*, 2005. 97(3): S. 727-32
22. Martinez A, et al. Incidence of micrometastases in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer patients. *Gynecol. Oncol.*, 2010. 119(1): S. 76-80
23. Zand B, et al. Rate of para-aortic lymph node micrometastasis in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2010. 119(3): S. 422-5
24. Horn LC, et al. Ultrastaging for micrometastases in para-aortic lymph nodes in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, 2012. 124(2): S. 374-5
25. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. Guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018;28:641–55
26. Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta. Radiol. Oncol.* 1984;23:455-459
27. Bogani G, et al. Burden of lymphatic disease predicts efficacy of adjuvant radiation and chemotherapy in FIGO 2018 stage IIIc cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2019;29: S.1355–1360
28. Ho CM, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol. Oncol.*, 2004. 93(2): S. 458-64
29. Sevin BU, et al. Prognostic factors of early stage cervical cancer treated by radical hysterectomy. *Cancer*, 1995. 76: S. 1978-86
30. Cohen JG, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *J. Obstetrics and Gynecologie*, 2010. 203(4): S. 347 1-6
31. Chan JK, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer*, 2003. 97(3): S. 568-74

32. Schmidt D, Horn LC, Kommoss F, et al. Neuroendocrine carcinomas of the cervix. *Pathologe*, 2005. 26(4): S. 262-5
33. Alfsen GC, et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 2001. 92(9): S. 2471-83
34. Mabuchi S, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically treated stage IA2-IIIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 2012. 127(1): S. 114-20
35. Takeda N, Nakuragi N, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta. Obstet. Gynecol.* 81/12:1144-1151
36. Kim HS, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2013. 39(2): S. 115-24
37. Ryzewska L, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012
38. Selman TJ, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2008. 178, S. 855-862
39. Kohler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: Results of a prospective randomized trial. *Am. J. Obstet. Gynecol*
40. Stehman FB, Bundy BN, Di Saia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. *Cancer* 67:2776-2785, 1991
41. Perez CA, Camel HM, Kuske RR, Kao MS., Galakatos A, Hederman MA, et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.* 1986, 23:127–140
42. Tattersall MHN, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wong F, Azhar A , et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 13, , 1995: S. 444-45
43. Lukka H, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer. *Clin. Oncol.*, 2002. 14(3): S. 203-12
44. Chereau E, et al. The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIIB cervical cancer. *Anticancer Res.*, 2013. 33(4): S. 1661-6
45. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 1974. 44(2): S. 265-72
46. Cibula D, Abu-Rustum NR, Benedetti-Panici P, Köhler C, Raspagliesi F, Querleu D, et al. New classification system of radical hysterectomy: Emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection, *Gynecologic Oncology* 122 (2011) S.: 264–268

47. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum N.R. Update on the Querleu–Morrow Classification of radical hysterectomy, *Ann. Surg. Oncol.* 2017 October ; 24(11): 3406–3412.
doi:10.1245/s10434-017-6031-z
48. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 8: CD003677
49. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating N, del Carmen M, Yang J, , et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer, the new england journal of medicine, DOI: 10.1056/NEJMoa1804923
50. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa1806395
51. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992;24(2):197–204
52. Stock RG, Chen ASJ, Karasek K. Patterns of spread in node-positive cervical cancer: the relationship between local control and distant metastases. *Cancer J. Sci.* 1996;2(5):256
53. Shah M, Lewin SN, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Herzog TJ, D.Wright J. Therapeutic role of lymphadenectomy for cervical cancer. *Cancer J. Sci.* DOI: 10.1002/cncr.25408
54. Cosin J, Fowler J, Chen M, Paley P, Carson L, Twiggs L. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma. *Cancer* 1998;82:2241–8
55. Ruscito, I., et al., Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes-A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23(11): p. 3749-3756
56. Bats A, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, et al. The Sentinel Node Technique Detects Unexpected Drainage Pathways and Allows Nodal Ultrastaging in Early Cervical Cancer: Insights from the Multicenter Prospective SENTICOL Study. *Ann Surg Oncol* (2013) 20:413–422 DOI 10.1245/s10434-012-2597-7
57. Bat A, Buenerd A, Querleu D, Leblanc E, Darai E, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: A prospective, multicenter study. *Gynecologic Oncology* 123 (2011) 230–235
58. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EL, Bellati F, Raio L, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes—A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol* (2016) 23:3749–3756 DOI 10.1245/s10434-016-5236-x
59. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1394–403
60. Bedyńska M, Szewczyk G, Klepacka T, Sachadel K, Maciejewski T, et al. Sentinel lymph node mapping using indocyanine green in patients with uterine and cervical neoplasms: restrictions of the method. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2019) 299:1373–1384

61. Marnitz S, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB–IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020;30:1855–1861. doi:10.1136/ijgc-2020-0
62. Milsom I, Friberg LG. Primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *1/52:942-947*

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vor allem bei meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Eduard Malik, Klinikdirektor der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Oldenburg, bedanken, dass ich meine Dissertation bei ihm absolvieren durfte. Die Betreuung durch ihn war großartig. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens und die enorme Unterstützung möchte ich mich herzlich bedanken.

Außerdem danke ich Herr PD. Dr. med. Amr Soliman für seine kritischen und hilfreichen Anmerkungen.

Ich möchte mich ebenfalls bei Herr Prof. Dr. Werner Brannath und Herr Dr. Martin Scharpenberg vom Kompetenzzentrum für Klinische Studien Bremen, Universität Bremen für die ausgezeichnete Beratung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Außerdem danke ich ganz besonders herzlich meinen Frau, Tochter, Eltern und Schwiegereltern für ihre Geduld, Ermutigungen und die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.