

Diplomarbeit

**Zusammenhang zwischen klinischer Tumorgröße und
parametraner bzw. lymphogener Metastasierung beim
operablen Zervixkarzinom FIGO Ia1-Ib2**

eingereicht von

Tanja Pfeifer

Geb.Dat.: 21.05.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Edgar Petru

und der Zweitbetreuung von

Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Josef Haas

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.05.2013

Unterschrift

Danksagungen

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Edgar Petru für die ausgesprochen gute Betreuung und die Zeit bedanken, die er in diese Arbeit investiert hat.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dipl. Ing. Dr. techn. Josef Haas für die aufwendige und umfangreiche statistische Auswertung.

Ein großes Dankeschön auch an meine Familie und an Alexander Henger, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und mich jederzeit unterstützt haben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Diese retrospektive Untersuchung hat die parametranen bzw. Beckenlymphknoten-Metastasierung in Abhängigkeit von der Tumormgröße bei Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2 untersucht. Sollte bei kleinen Karzinomen seltener eine parametranen bzw. pelvine Metastasierung auftreten, könnte die Radikalität der Operation bei kleinen Zervixkarzinomen reduziert werden.

Methodik

Für eine retrospektive Kohortenstudie wurden klinische Daten von 156 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2, die im Zeitraum von 1972 bis 2001 an der Universitätsfrauenklinik primär operiert wurden, ausgewertet. Die Daten wurden aus den Nachsorgekrankengeschichten extrahiert.

Ergebnisse

Ein signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der maximalen klinischen Tumormgröße und dem parametranem Befall beobachtet ($p=0,024$). Die geringste maximale klinische Tumormgröße, bei der ein parametraner Befall auftrat, lag bei 1,0 cm. Mit zunehmender Tumormgröße stieg das Risiko für einen pelvinen Lymphknotenbefall. Nur 27,9% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten wiesen eine Tumormgröße von ≤ 2 cm auf. Unter einer klinischen Tumormgröße von 0,9 cm gab es keine Patientin mit pelvinen Lymphknotenbefall. Im Trend war die klinische Tumormgrößenabschätzung etwas größer als jene basierend auf der endgültigen Histologie. Die Tumormgröße hatte negativen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p= 0,012$). Dieses und auch das Gesamtüberleben wurden auch durch parametranem Befall signifikant negativ beeinflusst. Bei gut differenzierten Karzinomen wurde ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben beobachtet ($p= 0,044$). Patientinnen mit histologischem Korpusbefall wiesen ein signifikant schlechteres Überleben auf.

Konklusion

Das Risiko für einen parametranen Befall bei einem kleinen Zervixkarzinom < 1 cm ist sehr gering. Daher könnte bei dieser Tumormgröße auf eine Parametrienresektion verzichtet werden. Dies könnte zu einer geringeren Morbidität und besseren Lebensqualität führen.

Abstract

Background

This is a retrospective study investigating the parametrial and pelvic lymph node involvement by operable cervical cancer of FIGO stages Ia1 to Ib2. If metastatic involvement of parametria and pelvic lymph nodes would be rare, radical surgery for cervical cancer might be omitted.

Methods

Clinical data from 156 patients with invasive cervical cancer of FIGO stages Ia1 to Ib2 who underwent pelvic surgery at the Dept. of Obstetrics and Gynecology between 1972 and 2001 were extracted from patient charts.

Results

A significant correlation between maximum clinical tumor size and parametrial involvement ($p=0,024$) was found. The smallest tumor size at which parametrial involvement was demonstrated, was 1.0 cm. Increased tumor size was correlated with pelvic lymph node involvement. Only 27.9% of patients with positive pelvic nodes had a tumor diameter of ≤ 2 cm. No patient with a clinical tumor diameter below 0.9 cm had pelvic lymph node involvement. Generally, clinical tumor size estimation was larger than that measured at final histology. Tumor size had a negative influence on recurrence-free survival. The latter and also overall survival were significantly negatively associated with parametrial involvement. Patients with highly-differentiated tumors showed a significantly improved recurrence-free survival. Patients with histologic corpus infiltration had a worsened survival.

Conclusion

The risk for parametrial involvement in patients with tumors less than 1.0 cm in largest diameter is very low. Less radical surgery might be a reasonable option for tumor size < 1 cm. Such an approach might lead to less morbidity and more quality of life.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Die Cervix uteri	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Anatomie	1
1.1.2.1 Lage und Form	1
1.1.2.2 Halteapparat	1
1.1.2.3 Histologischer Aufbau	2
1.1.2.4 Gefäßversorgung und Innervation	3
1.1.2.5 Lymphabfluss	3
1.2 Maligne Tumoren der Cervix uteri	4
1.2.1 Epidemiologie	4
1.2.2 Risikofaktoren	4
1.2.3 Pathogenese	5
1.2.4 Histopathologie	5
1.2.5 Grading	6
1.2.6 Metastasierung	6
1.2.7 Stadieneinteilung	6
1.2.8 Diagnostik	8
1.2.8.1 Anamnese und Klinik	8
1.2.8.2 Klinische Untersuchung	8
1.2.8.3 Zytologie	9
1.2.8.4 Kolposkopie	12
1.2.8.5 Histologische Abklärung	12
1.2.8.6 Weitere Untersuchungen	13
1.2.8.7 Tumormarker	13
1.2.9 Therapie	14

1.2.9.1	Operative Therapie	14
1.2.9.1.1	Parametrienresektion und Lymphknotenstatus	15
1.2.9.1.2	Fertilitätserhaltende operative Therapie.....	16
1.2.9.2	Strahlentherapie.....	18
1.2.9.3	Chemotherapie.....	19
1.2.10	Nachsorge	19
1.2.11	Prognose	19
1.2.12	HPV- Impfung.....	20
1.3	Ziel der vorliegenden Studie	21
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Material	22
2.2	Einschlusskriterien	22
2.3	Ausschlusskriterien	22
2.4	Methoden	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Tumorgröße	24
3.1.1	Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und parametranem Befall	25
3.1.2	Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und dem pelvinen Lymphknotenbefall	26
3.1.3	Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und histologischer Tumorgröße.....	27
3.1.4	Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und dem Hämoglobin- Aufnahmewert	29
3.2	Überlebensanalyse	30
4	Diskussion.....	55

Abkürzungen

Dept.	Department
Lig.	Ligamentum
A.	Arteria
R.	Ramus
Vv.	Venae
Th	Thorakal
S	Sakral
HPV	Humanes Papilloma Virus
CIN	Zervikale Intraepitheliale Neoplasie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
CK	Zervikalkanal
PAP	Abstrich/ Färbung nach Papanicolaou
CT	Computertomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
bzw.	beziehungsweise
Lnn.	Lymphonodi
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CA 125	Cancer Antigen 125
PET	Positronen- Emissions- Tomografie
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
DFS	Disease Free Survival (Rezidivfreies Überleben)
St.	Stadien
param.	parametraner
Kum.	Kumulatives
n	Patientenanzahl
cm	Zentimeter
Pat.	Patientinnen
periop.	perioperativ
Abb.	Abbildung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der maximalen klinischen Tumorgöße der Zervixkarzinome in cm in Relation mit dem FIGO- Stadium.....	24
Abbildung 2: Verteilung der maximalen klinischen Tumorgöße in cm bei 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 unter Berücksichtigung des histologischen parametranen Status. Der Median ist als „fettgedruckter“ Strich dargestellt.....	25
Abbildung 3: Zusammenhang zwischen maximaler klinischer Tumorgöße in cm bei 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 und dem pelvinen Lymphknotenbefall.....	26
Abbildung 4: Verhältnis zwischen maximaler klinischer Tumorgöße in cm und histologischer Tumorgöße in cm beim Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2.....	28
Abbildung 5: Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgöße in cm und histologischer Tumorgöße in cm beim Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2.....	28
Abbildung 6: Verteilung der Mittelwerte von Hämoglobin in g/dl in Bezug auf die maximale klinische Tumorgöße in cm bei 138 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2.....	29
Abbildung 7: Gesamt- Überlebenskurven des Patientinnenkollektivs in den FIGO-St. Ia1- Ib2.....	30
Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf die maximale klinische Tumorgöße	31
Abbildung 9: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf die maximale klinische Tumorgöße	32
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen parametranen Befall	33
Abbildung 11: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen parametranen Befall	34
Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien Ia1-Ib2	35
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Histologie	36

Abbildung 14: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Histologie	37
Abbildung 15: Prozentuelle Verteilung der Differenzierungsgrade des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2	38
Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading.....	39
Abbildung 17: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Grading	40
Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen Korpusbefall.....	41
Abbildung 19: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen Korpusbefall.....	42
Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall	43
Abbildung 21: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall	44
Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin- Aufnahmewert	45
Abbildung 23: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Hämoglobin- Aufnahmewert	46
Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert.....	47
Abbildung 25: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert.....	48
Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert	49
Abbildung 27: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert	50
Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate	51
Abbildung 29: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit von den perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate	52
Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter	53
Abbildung 31: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Alter	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Differenzierungsgrade	6
Tabelle 2: Klassifikation des Zervixkarzinoms	7
Tabelle 3: Klassifikation der PAP- Abstriche nach dem Münchner Schema.....	11
Tabelle 4: Kriterien, die für eine Trachelektomie erfüllt sein sollen.....	17
Tabelle 5: Verteilung der maximalen klinischen Tumorgröße in cm bei den 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2	24
Tabelle 6: Vergleich der maximalen klinischen und histologischen Tumorgröße in cm bei Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom FIGO- Stadium Ia1-Ib2	27
Tabelle 7: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) für die FIGO- Stadien Ia1- Ib2 des Zervixkarzinoms (n= 156).....	30
Tabelle 8: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die klinische Tumorgröße (n= 156).....	31
Tabelle 9: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die klinische Tumorgröße (n= 156).....	32
Tabelle 10: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Zusammenhang mit dem parametranen Befall (n= 156).....	33
Tabelle 11: 5- bzw. 10- Jahres Gesamtüberleben (OS) in Zusammenhang mit dem parametranen Befall (n= 156)	34
Tabelle 12: Verteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 (n= 156).....	35
Tabelle 13: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die Histologie (n= 155).....	36
Tabelle 14: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die Histologie (n= 155).....	36
Tabelle 15: Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 (n= 154).....	38
Tabelle 16: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf das Grading (n= 154).....	39

Tabelle 17: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf das Grading (n= 154).....	40
Tabelle 18: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den histologischen Korpusbefall (n= 156).....	41
Tabelle 19: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den histologischen Korpusbefall (n= 156).....	41
Tabelle 20: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall (n= 156)	43
Tabelle 21: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall (n= 156)	43
Tabelle 22: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres- Überleben (DFS) in Bezug auf den Hämoglobin- Aufnahmewert (n= 152)	44
Tabelle 23: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den Hämoglobin- Aufnahmewert (n= 152).....	45
Tabelle 24: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert (n= 149).....	47
Tabelle 25: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert (n= 149).....	48
Tabelle 26: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert (n= 142)	49
Tabelle 27: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert (n= 142)	49
Tabelle 28: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (n= 152)	51
Tabelle 29: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (n= 152)	52
Tabelle 30: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Alter (n=156)	53
Tabelle 31: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Alter (n= 156)	53

1 Einleitung

1.1 Die Cervix uteri

1.1.1 Allgemeines

Die Cervix uteri, bekannt als Gebärmutterhals, stellt neben dem Corpus uteri und dem Isthmus uteri einen Teil der Gebärmutter dar und verbindet die Vagina mit der Gebärmutterhöhle.

1.1.2 Anatomie

1.1.2.1 Lage und Form

Zirka ein Drittel des Uterus wird von der Cervix uteri eingenommen. Der Teil, der in die Vagina ragt, wird als Portio vaginalis bezeichnet. Die Portio vaginalis stellt in Form des äußeren Muttermundes die Mündung des Zervikalkanals in die Vagina dar. Der äußere Muttermund ist bei einer Nullipara grubchenförmig und bei einer Multipara spaltförmig, wobei man eine vordere und hintere Muttermundslippe unterscheiden kann. Den darüber liegenden Teil bezeichnet man als Portio supravaginalis. Da die Portio vaginalis in die Scheide hineinragt, bildet sich dort das Scheidengewölbe (Fornix vaginae) (1,2).

1.1.2.2 Halteapparat

Für die Fixierung des Uterus sind bandartige Strukturen, die Muskulatur des Beckenbodens sowie das Bindegewebe zuständig. Das Bindegewebe wird als Parametrium bezeichnet. Es reicht über die Zervix bis zur Harnblase und verläuft beidseits bis zur Beckenwand. Durch das Parametrium verlaufen mehrere Bänder, die den Uterus fixieren und vor allem im Bereich der Zervix inserieren.

Das stärkste Band, das Lig.cardinale (Mackenroth) verläuft fächerförmig von der seitlichen Beckenwand zur Portio supravaginalis.

In der sagittalen Ebene wird der Uterus durch das Lig.vesicouterinum, das Lig.pubozervicale, das Lig.sacrouterinum und das Lig.rectouterinum fixiert. Das Lig.teres uteri (Lig.rotundum) verläuft beidseits vom Tubenwinkel zum inneren Leistenring, zieht durch den Leistenkanal und strahlt in die großen Schamlippen ein (1,3).

1.1.2.3 Histologischer Aufbau

Im Allgemeinen lassen sich am Uterus drei Wandschichten unterscheiden: das Endometrium (Schleimhaut), das Myometrium (Muskelschicht) und das Perimetrium (parietales Peritoneum).

Während die Schleimhautbeschaffenheit im Bereich des Corpus uteri stark durch die zyklusbedingten Umbauvorgänge beeinflusst wird, ist dies bei der Cervix uteri nicht der Fall. Die Schleimhaut im Bereich der Cervix uteri ist dicker als im Bereich des Corpus uteri und bildet ein Faltensystem (Plicae palmatae). Dieses Faltensystem verschließt mit dem alkalischen Schleim der Zervikaldrüsen den Zervikalkanal.

Die Cervix uteri wird von einem hochprismatischen Epithel ausgekleidet, welches im Bereich der Portio vaginalis in ein mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel übergeht. Diese Zone wird als Übergangszone bezeichnet und ist der häufigste Entstehungsort eines Zervixkarzinoms. Mit dem Alter verlagert sich diese Zone in Richtung Zervikalkanal.

Die Muskelschicht der Cervix uteri enthält weitaus weniger Muskelzellen, aber dafür mehr Bindegewebe als jene im Bereich des Corpus uteri. Das Perimetrium überzieht die gesamte Hinterseite des Uterus und reicht an der Vorderseite bis zum Isthmus uteri. Seitlich setzt sich das Lig. latum, eine Bauchfellduplikatur, bis zur Beckenwand fort. Dazwischen liegt das Parametrium, in dem wiederum Gefäße und Nerven des Uterus verlaufen (1,2).

1.1.2.4 Gefäßversorgung und Innervation

Die arterielle Versorgung des Uterus erfolgt über die A. uterina, welche aus der A. iliaca interna entspringt. Sie teilt sich in einen aufsteigenden Hauptast und in eine A. vaginalis. Der Hauptast entlässt seinerseits noch einen R. ovaricus und einen R. tubarius. Der venöse Abfluss erfolgt vom Plexus uterinus, welcher im Parametrium liegt, über die Vv. uterinae in die Vv. Iliacae internae.

Für die Innervation ist der Plexus uterovaginalis (Frankenhäuser) zuständig. Die sympathischen Fasern entstammen den Segmenten Th10-L1. Die parasympathischen Fasern kommen aus den Segmenten des Sakralmarks S2-S4 (1,2).

1.1.2.5 Lymphabfluss

Die Lymphknoten liegen vor allem im Bereich der großen Gefäße, vor dem Kreuzbein, im Lig. latum und unter dem Leistenband. Die Lymphe fließt über Lymphgefäße, die zu den Lymphknoten ziehen, ab.

Vom Fundus uteri und vom Corpus uteri fließt die Lymphe in 3 Richtungen ab:

- 1.) Entlang des Lig. ovarii proprium zu den Lymphknoten an der Aorta
- 2.) Entlang des Lig. teres uteri zu den Lymphknoten unterhalb des Leistenbandes
- 3.) Entlang des Lig. latum zu den Lymphknoten, die zwischen A. iliaca interna und A. iliaca externa liegen.

Die Lymphe der Cervix uteri fließt zu den Lymphknoten im Bereich der A. iliaca communis, der A. iliaca interna und des Kreuzbeins ab (1,2).

1.2 Maligne Tumoren der Cervix uteri

1.2.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist das dritthäufigste Karzinom bei Frauen weltweit und steht an vierter Stelle der Todesursachen bei Krebserkrankungen. Mehr als 85% dieser Fälle treten in den Entwicklungsländern auf (4). Die Inzidenz des Zervixkarzinoms hat in den Industrieländern in den letzten Jahren abgenommen. Der Grund dafür dürfte die Früherkennung von präinvasiven Veränderungen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung sein. Für invasive Karzinome der Cervix uteri liegt die Inzidenz bei 8 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100 000 Frauen. Der erste Häufigkeitsgipfel des Zervixkarzinoms liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr, der zweite Häufigkeitsgipfel postmenopausal zwischen dem 55. und 70. Lebensjahr. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 54 Jahre. (5,6).

1.2.2 Risikofaktoren

Einen wesentlichen Risikofaktor stellt die persistierende HPV-Infektion dar. Vor allem mit Beginn der sexuellen Aktivität erfolgt die Übertragung des humanen Papillomavirus durch den Geschlechtsverkehr. Die Durchseuchung der Population liegt etwa bei 30%, wobei man vermutet, dass mit dem 25. Lebensjahr der Höhepunkt erreicht wird. In den meisten Fällen ist das Virus nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar. Erst durch die Persistenz des Virus kann es mit anderen Kofaktoren über Jahre zu Veränderungen der Zellen bis hin zur malignen Entartung führen.

Der Zeitraum zwischen der initialen Läsion und einem invasiven Prozess wird auf zirka 10- 15 Jahre geschätzt. Dabei stellt vor allem die Infektion mit dem High-Risk HPV 16 und 18 ein großes Risiko dar. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad II und III in 75 % der Fälle eine HPV- Infektion der Hochrisikogruppe auftritt. Auch eine immunsuppressive Situation im Rahmen einer HIV- Infektion oder nach einer Nierentransplantation stellt einen wesentlichen Risikofaktor dar. Weitere Einflüsse haben die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, mangelnde Genitalhygiene, häufig wechselnde Sexualpartner, hohe Geburtenzahl, Nikotinabusus und Infektionen mit Chlamydien (5-7).

1.2.3 Pathogenese

Veränderungen des Epithels, die durch Ausreifungsstörungen der Zellen und Proliferation von atypischen Zellen entstehen, werden unter dem Begriff der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) zusammengefasst.

CIN wird je nach Differenzierungsgrad in eine CIN I- III eingeteilt. Letztere bildet den präkanzerösen Vorläufer für das invasive Zervixkarzinom.

Eine CIN I bildet sich in bis zu 60% der Fälle zurück, eine CIN II in ca. 40% und eine CIN III nur in ca. 10-15% (8).

1.2.4 Histopathologie

In ca. 80% der Fälle handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom (verhornend oder nicht verhornend). Zu 15% tritt eine Adenokarzinom auf, der Rest setzt sich hauptsächlich aus neuroendokrinen kleinzelligen und adenosquamösen Karzinomen zusammen (5,7).

Das Adenokarzinom hat in den letzten Jahren vor allem bei jüngeren Frauen an Häufigkeit zugenommen. Studien über das Outcome in Bezug auf die Histologie zeigen inkonsistente Ergebnisse. Einige Studien besagen, dass es im 5-Jahresüberleben keine Unterschiede zwischen dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom gibt (9). Andere wiederum zeigen, dass sowohl im frühen als auch im fortgeschrittenen Stadium das Adenokarzinom aufgrund seiner aggressiveren Verhaltensweise ein schlechteres Outcome aufweist (10).

1.2.5 Grading

Mit Hilfe der histologischen und zytologischen Kriterien kann der Malignitätsgrad des Tumors bestimmt werden. Häufig wird die Einteilung aus Tabelle 1 verwendet (8).

Tabelle 1: Histologische Differenzierungsgrade

G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert
G4	undifferenziert

1.2.6 Metastasierung

Das Zervixkarzinom breitet sich über die Zervixwand, in das Parametrium und auf die Vagina aus. Weiter fortgeschrittene Tumore brechen in die Harnblase und das Rectum ein.

Eine lymphogene Metastasierung erfolgt meist in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten. Fernmetastasen entwickeln sich sehr spät. Es sind vor allem die Lunge, seltener die Knochen bzw. die Leber betroffen (5).

1.2.7 Stadieneinteilung

Das Staging erfolgt rein klinisch anhand der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) Kriterien und histologisch mit Hilfe der TNM-Klassifikation. Für das klinische Staging sind die Inspektion, die vaginale/ rektale Palpation, die Kolposkopie sowie die CK- Kürettage bzw. die Biopsie wichtig. Da diese Methoden sehr untersucherabhängig sind, stimmen die klinische Abschätzung der Tumorgöße und die tatsächliche intraoperative Tumorgöße nur in etwa 60% überein.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, wurde anhand der Tumorausdehnung, des Lymphknotenbefalls und der Fernmetastasierung die Stadieneinteilung entwickelt (5,6,11).

Tabelle 2: Klassifikation des Zervixkarzinoms

FIGO Stadium	Beschreibung
I	Tumorausdehnung ist auf den Uterus beschränkt
Ia1	mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom; horizontale Ausdehnung ≤ 7mm, Stromainvasion kleiner gleich ≤ 3mm
Ia2	mikroskopisch diagnostiziertes Karzinom; horizontale Ausdehnung ≤ 7mm, Stromainvasion 3,1-5 mm
Ib1	Klinisch diagnostiziertes Karzinom ≤ 4cm
Ib2	Klinisch diagnostiziertes Karzinom > 4cm
II	Tumorausdehnung über den Uterus hinaus
Ila	Befall der proximalen zwei Drittel der Vagina
Ila1	Tumor ≤ 4cm
Ila2	Tumor > 4cm
Ilb	Befall des Parametriums, ohne die Beckenwand zu erreichen
III	Tumorausdehnung bis an die Beckenwand bzw. bis ins distale Drittel der Vagina
IIIa	Befall des distalen Drittels der Vagina
IIIb	Befall des Parametriums bis zur Beckenwand und/ oder Hydronephrose/ stumme Niere
IV	Tumorinfiltration der Beckenorgane und Fernmetastasen
IVa	Infiltration von Blasen- und/ oder Rectumschleimhaut
IVb	Fernmetastasen

1.2.8 Diagnostik

1.2.8.1 Anamnese und Klinik

Im Frühstadium des Zervixkarzinoms verspüren die Patientinnen meist keine Symptome. Im weiteren Verlauf können postkoitale bzw. postmenopausale Blutungen und/ oder übelriechender Fluor erste Anzeichen sein.

Mit zunehmendem Tumorwachstum kann durch die Kompression des Ureters ein Harnstau zu rezidivierenden Harnwegsinfektionen und schließlich zu einem Nierenversagen führen.

Des Weiteren kann der venöse Rückfluss im Becken behindert werden, wodurch Ödeme und Thrombosen entstehen können. Bricht der Tumor in das Rectum ein, können Blutbeimengungen im Stuhl bzw. Obstipation auftreten. Wird die Blase vom Tumor infiltriert, führt dies meist zu einer Hämaturie. Zur Fernmetastasierung kommt es selten, treten jedoch Symptome wie Husten, Knochen- oder Oberbauchschmerzen auf, können diese auf Metastasen der jeweiligen Organe hinweisen (5,7).

1.2.8.2 Klinische Untersuchung

Wesentliche Grundlagen im Rahmen der klinischen Untersuchung stellen die Inspektion, die vaginale und rektale Palpation sowie die SpekulumEinstellung dar. Die Portio wird vor allem auf Veränderungen wie Erythroplakie, Leukoplakie, Ulcera und Erosionen untersucht. Weiteres achtet man darauf, ob der äußere Muttermund scharf begrenzt ist. So kann bei einem endozervikal wachsenden Tumor die Portio tonnenförmig aufgetrieben und der äußere Muttermund unregelmäßig begrenzt sein. Mit Hilfe der rektalen Palpation kann man ertasten, ob das Parametrium verkürzt oder knotig verändert ist, was auf eine Infiltration des Parametriums hinweisen würde (6).

1.2.8.3 Zytologie

Die Zytologie bildet zusammen mit der Kolposkopie die wichtigste Untersuchungsmethode für die Früherkennung des Zervixkarzinoms.

Es wird hierbei mittels Spatel oder Bürstchen Zellmaterial sowohl von der Portiooberfläche als auch aus dem Zervikalkanal gewonnen. Das gewonnene Zellmaterial wird auf einen Objektträger aufgebracht, fixiert, gefärbt und histologisch beurteilt.

Die Beurteilung erfolgt anhand des Münchner Schemas, siehe Tabelle 3 (6).

Diese zytologische Abstrichentnahme, auch bekannt als Pap- Test, ist im Rahmen des Screenings der am häufigsten verwendete Test weltweit. Er hat wesentlich zum Rückgang des Zervixkarzinoms beigetragen. Jedoch weist er aufgrund seiner niedrigen Sensitivität von nur 59% eine hohe Rate an falsch negativen Befunden auf.

Mit Hilfe der Dünnschichtzytologie, welche sowohl eine hohe Sensitivität (88%) als auch eine hohe Spezifität (88%) aufweist, könnten bessere Ergebnisse erzielt werden (12). Bei dieser Methode wird das gewonnene Zellmaterial in einen mit spezieller Flüssigkeit gefüllten Behälter gegeben. Dadurch können mehr Zellen erfasst werden, wodurch die Detektionsrate ansteigt und das Zellmaterial im Anschluss auch für weitere diagnostische Verfahren (z.B. HPV- Diagnostik) verwendet werden kann (6,12).

Der Nachweis einer Infektion mit humanen Papillomaviren stellt eine weiterführende Maßnahme dar. Obwohl mehrere Studien zeigen, dass der HPV Test im Vergleich zur konventionellen Zytologie eine weitaus höhere Sensitivität aufweist (94,6% versus 55,4%), ist er im Screening Programm noch nicht fest verankert (13). Einerseits dürfte der Grund darin liegen, dass die Kosten zu hoch sind. Andererseits besteht sowohl eine hohe Durchseuchung als auch eine hohe Remission von HPV. Dadurch kann die Gefahr von unnötigen invasiven Eingriffen mit den Folgen von psychischer Belastung, Schmerzen, Blutungen und falschen Diagnosen entstehen.

Vor allem bei unklaren bzw. auffälligen Pap- Abstrichen, sowie in der Nachsorge nach der Behandlung von präinvasiven Veränderungen, kann die HPV- Diagnostik herangezogen werden.

Ein Beispiel aus den USA zeigt eine generelle Empfehlung für eine routinemäßige HPV Testung in Kombination mit der Zytologie alle 5 Jahre. Somit könnte eine gute Balance zwischen Nutzen und Risiko gefunden werden und das Screening-Intervall auf 5 Jahre ausgeweitet werden. Von einer routinemäßigen HPV- Testung unter 30 Jahren wird abgeraten, da die Rate falsch positiver Ergebnisse, aufgrund der hohen Prävalenz von HPV erhöht ist (14). Bei fehlendem HPV- Nachweis kann mit großer Wahrscheinlichkeit eine höhergradige Veränderung ausgeschlossen werden (5,6).

Tabelle 3: Klassifikation der PAP- Abstriche nach dem Münchner Schema

Zytologie	Erklärung	Empfehlung
PAP 0	Abstrich nicht befundbar (zu wenig Material, Blutbeimengungen, unzureichende Fixierung)	Abstrich wiederholen
PAP I	Normales Zellbild (typisch vor der Geschlechtsreife)	Kontrolle in 1 Jahr
PAP II	Gering entzündliche regenerative oder degenerative Veränderungen (typisch für geschlechtsreife Frauen)	Kontrolle in 1 Jahr
PAP III	Unklarer Abstrich, Dignität nicht sicher beurteilbar	Histologische Abklärung mittels Biopsie oder CK- Kürettage und HPV- Diagnostik
PAP IIID	Leichte bis mäßige Dysplasie (meist CIN II)	Histologische Abklärung mittels Biopsie oder CK- Kürettage
PAP IIIG	Atypische glanduläre Zellen (eventuell Adenokarzinom des Endometriums)	Histologische Abklärung des Cavum uteri mittels Pipelle bzw. Hysteroskopie und getrennter Kürettage
PAP IVa	Mäßig bis schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	Histologische Abklärung mittels Biopsie oder CK- Kürettage
PAP IVb	Invasives Karzinom nicht ausschließbar	Histologische Abklärung mittels Biopsie oder CK- Kürettage
PAP V	Maligne Tumorzellen (Zervixkarzinom, seltener Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom)	Biopsie oder CK- Kürettage

1.2.8.4 Kolposkopie

Bei der Kolposkopie werden die Scheide und die Portiooberfläche mit 6- bis 12-facher Vergrößerung untersucht. Unter kolposkopischer Sicht wird gewährleistet, dass gezielt Proben entnommen werden können. Um Epithelveränderungen im Bereich der Portio feststellen zu können, wird die Essigsäureprobe und die Schiller'sche Jodprobe durchgeführt.

Bei der Essigsäureprobe wird die Portio mit einer 3 bis 5%igen Essigsäure betupft, dadurch tritt das Epithel hervor und kann besser beurteilt werden.

Auffällige Befunde und damit weiter abklärungsbedürftig sind zum Beispiel: Mosaik, Felderungen, Punktierungen, Keratose, abnorme Umwandlungszone, Ulzerationen, Erosionen und Leukoplakien.

Desweiteren erfolgt die Schiller'sche Jodprobe, bei der die Portiooberfläche und das Scheidengewölbe mit einer Kaliumjodid Lösung betupft werden. Normales Epithel, welches Glycogen enthält, reagiert mit Jod und färbt sich braun. Bleibt eine Färbung aus bzw. färbt sich ein Bezirk gelb, ist dies ein Hinweis auf eine Epithelveränderung und sollte weiter abgeklärt werden (5,6).

1.2.8.5 Histologische Abklärung

Die histologische Abklärung kann mittels Biopsie, Zervikalkanalkürettage oder Konisation erfolgen. Die Biopsie erlaubt es, unter kolposkopischer Sicht gezielt eine Gewebeprobe von einem verdächtigen Bezirk zu entnehmen. Da der Zervikalkanal kolposkopisch nicht einsehbar ist, wird die Zervikalkanalkürettage verwendet, um eine Gewebeprobe aus dem Zervikalkanal zu gewinnen.

Bei suspekten Veränderungen ohne klinischen Verdacht auf ein Karzinom kann eine Konisation durchgeführt werden. Hierbei wird mittels Skalpell ein Kegel, der sowohl Anteile der Portio als auch Anteile des Zervikalkanals enthält, entfernt. Prämenopausal handelt es sich eher um einen flachen breitbasigen Kegel, da die Veränderungen meist an der Portiooberfläche lokalisiert sind.

Bei Frauen in der Postmenopause treten die Veränderungen häufiger endozervikal auf, weshalb ein hoher, schmalbasiger Kegel entfernt wird.

Die Konisation stellt einen invasiveren Eingriff als die Biopsie dar und geht mit einer höheren Komplikationsrate einher.

Am häufigsten kommt es zu Nachblutungen, jedoch kann daraus auch eine Zervixinsuffizienz resultieren (6,7).

1.2.8.6 Weitere Untersuchungen

Nachdem die Diagnose eines Zervixkarzinoms gestellt wird, sind vor Einleitung der entsprechenden Therapie, weitere diagnostische Maßnahmen zielführend. Um die Ausdehnung des Tumors zu beurteilen, können eine Nierensonografie und ein Ausscheidungsurogramm durchgeführt werden. Hat man den Verdacht auf eine Infiltration von Rektum und/ oder Harnblase, wird eine Rektoskopie bzw. Zystoskopie durchgeführt. Das Thoraxröntgen hilft dabei, Lungenmetastasen auszuschließen (5,7).

Der Status der pelvinen Lymphknoten stellt einen bedeutenden prognostischen Faktor beim Zervixkarzinom dar. Auf unterschiedliche Weise kann man versuchen, die Lymphknoten zu beurteilen. Eine Metaanalyse der 3 Untersuchungsmethoden Lymphangiografie, CT und MRT zeigte, dass alle 3 nur eine mäßige Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Lymphknotenmetastasen aufweisen.

Es gibt bestimmte Lymphknoten- Regionen, die gehäuft von der Metastasierung betroffen sind. Laut einer Studie sind dies die Lnn. iliacae externae (43%), obturatorii (26%) und die parametranen Lymphknoten (21%). Andere Lymphknoten- Regionen sind wesentlich weniger häufig betroffen. Mit Hilfe einer Sentinel Lymphknoten Biopsie könnten diese Lymphknotengruppen genauer abgeklärt werden, jedoch stellt dies kein Standardverfahren dar (5,15).

Die MRT gibt einerseits Aufschluss über das Tumolvolumen, andererseits über die Beziehung des Tumors zum umliegenden Gewebe, wie Parametrium bzw. Nachbarorgane. Studien belegten, dass der parametraner Befall eng mit dem pelvinen Lymphknotenstatus assoziiert ist. Dadurch stellt der pelvine Lymphknotenstatus einen guten Prädiktor für die Infiltration des Parametriums dar (16,17).

1.2.8.7 Tumormarker

Die Tumormarker SCC, CEA und CA 125 sind aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht für die Früherkennung der Erkrankung geeignet, stellen aber einen möglichen Indikator für fortgeschrittene Tumorstadien dar.

Sie können in der Rezidiverkennung, bei der Beurteilung des Therapieerfolges und bei der Prognoseabschätzung helfen.

Laut einer Studie konnten bei 64,2% der Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom der Zervix erhöhte SCC- Spiegel nachgewiesen werden. Der CA 125- Spiegel war in 42,6% der Patientinnen mit einem Adenokarzinom erhöht. Interessanterweise korrelierten diese Werte mit dem klinischen Stadium und den Lymphknotenmetastasen. Sowohl der SCC- Spiegel als auch der CA 125- Spiegel war im Stadium III signifikant höher als in niedrigeren Stadien (18).

1.2.9 Therapie

In Abhängigkeit vom erhobenen FIGO- Stadium, dem Allgemeinzustand der Patientin und dem Wunsch des Fertilitätserhalts, gibt es unterschiedliche Therapieansätze.

1.2.9.1 Operative Therapie

Die operative Therapie stellt, solange der Tumor die Beckenwand noch nicht erreicht hat (FIGO Stadium IIb), die bevorzugte Therapie dar. Prinzipiell wird eine erweiterte abdominale Radikaloperation nach Wertheim Meigs durchgeführt. Dabei werden über eine untere mediane Laparotomie der Uterus, die Parametrien, eine Scheidenmanschette sowie die pelvinen und eventuell auch die paraaortalen Lymphknoten entfernt. Vor allem bei prämenopausalen Patientinnen werden die Ovarien häufig belassen. Das Risiko für Ovarialmetastasen im Stadium Ib des Plattenepithelkarzinoms liegt bei 0,5% und im Stadium Ib des Adenokarzinoms bei 1,7% (5).

Ziel dieser radikalen Operation ist die Heilung. Jedoch erscheint diese Therapieform für die mikroinvasiven Karzinome und teilweise auch für das kleine Ib1 Zervixkarzinom zu ausgedehnt.

Für das FIGO Stadium Ia1 ist aufgrund des geringen Risikos für Lymphknotenmetastasen (<1%) und der sehr seltenen parametranen Beteiligung meist eine Konisation ausreichend (7).

Stegeman et al. beschrieben eine parametrane Beteiligung im Stadium Ia- Ib1 ≤ 2 cm in nur 1,9% der Fälle (19).

Auch für das Stadium Ia2 kann, vor allem bei bestehendem Kinderwunsch und Abwesenheit von Hochrisikofaktoren wie z.B. einer Lymphgefäßinvasion, eine Konisation angestrebt werden. Wird im Rahmen der histologischen Abklärung eine Lymphgefäßinvasion beschrieben, sollten zusätzlich die pelvinen Lymphknoten entfernt werden.

Obwohl das Adenokarzinom von vielen als aggressiver als das Plattenepithelkarzinom angesehen wird, konnte gezeigt werden, dass in den Stadien Ia-Ib1 $\leq 2\text{cm}$ die parametranen Beteiligung und positive Lymphknoten nur sehr selten auftreten. Dadurch scheint es möglich, auch beim Adenokarzinom eine weniger radikale Therapie in Form einer lokalen Exzision durchzuführen.

Einerseits kann dadurch die Fertilität erhalten bleiben, andererseits die Morbidität durch eine Radikaloperation gesenkt werden (19).

1.2.9.1.1 Parametrienresektion und Lymphknotenstatus

Die Resektion des Parametriums stellt einen schwierigen Schritt in der Behandlung des Zervixkarzinoms dar. Eine ausgedehnte parametranen Resektion ist der Hauptgrund für die postoperative Morbidität. Durch eine eingeschränkte Resektion könnten die auftretenden Komplikationen wie Blasendysfunktionen, Fisteln, starker Blutverlust und rektale Dysfunktionen gesenkt werden. Steed et al. berichteten in den Stadien Ia-Ib1 von einem parametranem Befall in 5% der Fälle (17). Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Ausbreitung in das Parametrium mit größerer Tumorgröße (z.B. 3cm vs. 2cm), tiefer Invasion (z.B. 10mm vs. 5mm) und pelvinen Lymphknotenmetastasen assoziiert war. Winter et al. beschrieben, dass mit steigendem Tumolvolumen von $< 5\text{ml}$ auf $> 20\text{ml}$, das Risiko des parametranen Befalls von 6,7% auf 33% anstieg (17). Auch Memarzadeh et al. zeigten einen Zusammenhang der Tumorgröße und der parametranen lymphovaskulären Invasion. Demnach wurden bei Tumoren $> 4\text{cm}$ in 41% der Fälle und bei Tumoren $< 4\text{cm}$ in nur 6% der Fälle ein parametraner Befall nachgewiesen (20).

Ähnliches bewiesen Chang et al., die eine Inzidenz von 5,4% für den parametranen Befall im Stadium Ib1 beschrieben. Auch hier korrelierte der parametranen Befall mit der Tumorgröße und einem erhöhten SCC Ag- Spiegel.

Positive pelvine Lymphknoten wurden häufiger in der Gruppe mit parametranem Befall gefunden (58,8% vs. 18,7%) (21).

Es scheint, als sei der parametraner Befall beim kleinen Zervixkarzinom selten, wodurch die parametraner Resektion eventuell eingeschränkt werden kann.

Jedoch veranschaulichten Benedetti-Panici et al., dass die subklinische Ausbreitung des Tumors in das Parametrium im Stadium Ib1 in 31%, im Stadium Ib2 in 63% und im Stadium Ila in 58% der Fälle auftritt (22). Hierbei könnte der Lymphknotenstatus als Prädiktor für eine parametraner Infiltration dienen.

Es wurde mehrmals ein Zusammenhang zwischen dem parametranem Befall und den pelvinen Lymphknotenmetastasen beschrieben (16,17,20,22). In der Arbeit von Benedetti-Panici et al. wurden sogar bei allen Patientinnen mit parametranem Befall pelvine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (22). Somit könnte der Lymphknotenstatus in Kombination mit der Tumorgöße dazu verwendet werden, um eine angemessene Parametrienresektion durchzuführen (17).

1.2.9.1.2 Fertilitätserhaltende operative Therapie

Das kleine Zervixkarzinom wird häufig bei jungen Frauen, welche ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben und sich den Erhalt ihrer Fertilität wünschen, diagnostiziert.

Viele Studien haben sich damit beschäftigt, in wie weit beim kleinen Zervixkarzinom und bestehendem Kinderwunsch die Radikalität der Operation onkologisch sicher reduziert werden kann.

Eine neuere Methode zum Fertilitätserhalt stellt die von Dr. Daniel Dargent eingeführte radikale Trachelektomie dar. Diese Form der Operation kann abdominal, vaginal, laparoskopisch und robotergesteuert durchgeführt werden. Es werden die Cervix uteri, die medialen Teile des Parametriums und eine obere Vaginalmanschette entfernt, während das Corpus uteri belassen wird. Daher ist es möglich, nach einer Trachelektomie potentiell schwanger zu werden. Laut Beiner et al. liegt die Schwangerschaftsrate nach radikaler Trachelektomie zwischen 41-79%.

Die radikale Trachelektomie wird vor allem für das frühe Zervixkarzinom, bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, als onkologisch sichere Alternative zur radikalen Hysterektomie gesehen. In Bezug auf das Überleben, die Rezidivrate und die Komplikationen besteht zwischen der radikalen Trachelektomie und der radikalen Hysterektomie kein signifikanter Unterschied. Die radikale Trachelektomie führt jedoch zu einem geringeren Blutverlust. Die Dauer bis zum normalen Urinresidualvolumen und der postoperative Krankenhausaufenthalt werden verkürzt. Die Fertilität kann erhalten werden (23). Da diese Form der Operation nur unter bestimmten Bedingungen durchgeführt werden sollte, sind in Tabelle 4 Kriterien für die Durchführung einer Trachelektomie zusammengefasst (24).

Tabelle 4: Kriterien, die für eine Trachelektomie erfüllt sein sollen

▪ Wunsch nach Fertilitätserhaltung
▪ Bewiesene Diagnose
▪ Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom
▪ Tumorgröße < 2cm
▪ Stadium Ia1 mit Lymphgefäßinvasion, Stadium Ia2 oder Ib1
▪ Tumor laut MRT oder PET- CT begrenzt auf die Zervix
▪ Negative retroperitoneale Lymphknoten
▪ Keine bestehende Infertilität

Obwohl die Fertilität durch die Trachelektomie erhalten bleibt, scheint das Hauptanliegen in einer nachfolgenden Schwangerschaft, die erhöhte Rate von Früh- und Fehlgeburten zu sein. Durch das erhöhte Risiko einer Chorioamnionitis und eines vorzeitigem Blasensprungs liegt die Rate der Frühgeburten zwischen 20-30%. Eine Studie zeigte, dass im 1. Trimenon 17% an Fehlgeburten, im 2. Trimenon 10% an Fehlgeburten und 22% an Frühgeburten resultieren.

Einige Autoren beschrieben, dass 65% der Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom nach einer diagnostischen Konisation keinen Tumor mehr im Trachelektomie- Präparat aufweisen. Sie schlagen daher eine Konisation in Kombination mit einer Lymphadenektomie als definitive fertilitätserhaltende Therapie vor, da das Outcome einer Schwangerschaft nach einer Konisation deutlich besser ist als nach einer Trachelektomie (25,26).

1.2.9.2 Strahlentherapie

Die klassische Strahlentherapie setzt sich aus der Kombination einer perkutanen Hochvoltbestrahlung (Teletherapie) und einer Brachytherapie zusammen. Vor allem in den fortgeschrittenen Stadien (ab FIGO IIb) stellt eine primäre Radiochemotherapie die Standardtherapie dar. Studien haben gezeigt, dass die Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie in den fortgeschrittenen Stadien das Outcome signifikant verbessern (27). Außerdem spielt der Hämoglobin- Spiegel eine bedeutende Rolle. Ein niedriger Hämoglobin- Spiegel beeinflusst die Effektivität der Radiotherapie und stellt einen negativen prognostischen Faktor für das Überleben dar (28).

Bei jungen Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand im frühen Stadium wird, trotz simultaner Ergebnisse, die Operation der primären Radiotherapie vorgezogen. Der Verlust der Ovarialfunktion im Rahmen der Radiotherapie stellt einen großen Nachteil dar.

Eine adjuvante Radiotherapie wird bei großen Tumoren und zusätzlichen Risikofaktoren wie Lymphgefäßinvasion und pelviner Metastasierung durchgeführt. Bei ausgedehnten Befall der Lymphknoten und/ oder parametranen Befall wird eine adjuvante Radiochemotherapie vorgezogen. Treten Rezidive und Metastasen auf, kann eine palliative Radiotherapie zu einer verbesserten Lebensqualität beitragen (5,7).

1.2.9.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie kann sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Adenokarzinom eingesetzt werden. Wird die Diagnose eines zunächst inoperablen Tumors gestellt, kann mit Hilfe einer neoadjuvanten Chemotherapie (z.B. mit Cisplatin) in 3-4 Zyklen versucht werden, die Tumormasse zu verkleinern. In ca. 75% der Fälle können diese Tumore danach einer Operation zugeführt werden.

Aufgrund der guten Ergebnisse einer kombinierten adjuvanten Radio-/Chemotherapie, hat die adjuvante Chemotherapie einen sehr geringen Stellenwert.

Das Zytostatikum Cisplatin wird in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Topotecan verwendet, um bei ausgedehnten Metastasen im Rahmen der Palliation zur Symptomreduktion beizutragen (5,7).

1.2.10 Nachsorge

Die Nachsorge setzt sich aus einer zielgerichteten Anamnese, einer gynäkologischen Untersuchung und der Beurteilung der Nieren mittels Ultraschall zusammen (5). Rezidive und Komplikationen treten vor allem in den ersten posttherapeutischen Jahren auf. Daher wird die Nachsorge in den ersten beiden Jahren viermal jährlich und danach bis zum 5. Jahr alle 6 Monate durchgeführt (7).

1.2.11 Prognose

Die 5- Jahresüberlebensrate für alle FIGO Stadien beträgt ca. 70% (5).

Das Tumolvolumen, die parametranne Beteiligung, der Befall der Lymphknoten, die Lymphgefäßinvasion, die Invasionstiefe sowie das Grading stellen wichtige prognostische Faktoren dar.

Vor allem der Befall des Parametriums geht mit einer signifikant erhöhten Rezidivrate einher (17). Desweiteren meinen manche, dass Adenokarzinome und klarzellige Karzinome einen ungünstigen Prognosefaktor darstellen (5).

1.2.12 HPV- Impfung

Zur primären Prävention gibt es mittlerweile zwei Impfstoffe gegen HPV 16 und 18 (Cervarix) und gegen HPV 6, 11, 16 und 18 (Gardasil). Das optimale Impfalter für Mädchen und Burschen liegt zwischen 9 und 12 Jahren, am günstigsten vor dem ersten sexuellen Kontakt. Da bekannt ist, dass ca. 70% der Zervixkarzinome durch HPV 16 und 18 verursacht werden, wird in Zukunft durch die Impfung ein Rückgang der Zervixkarzinome und der zervikalen Vorstufen erwartet (5).

1.3 Ziel der vorliegenden Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es, präoperativ eine bestimmte Tumorgröße beim Zervixkarzinom zu definieren, unter der es noch kein oder nur ein minimales Risiko für parametranen Befall und positive pelvine Lymphknoten gibt.

Patientinnen mit Zervixkarzinom haben ihre Familienplanung häufig noch nicht abgeschlossen. Wenn es möglich ist, eine Grenze der Tumorgröße zu definieren, könnte beim frühen Zervixkarzinom, vor allem bei Patientinnen mit Kinderwunsch, eventuell auf eine radikale operative Beckenchirurgie verzichtet werden.

Die Trachelektomie, die Entfernung der Portio mit Erhalt des Corpus uteri, stellt in Kombination mit einer pelvinen Lymphadenektomie eine effektive operative Maßnahme dar. Nach einer Trachelektomie können Patientinnen „potentiell“ schwanger werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Studie war es, die Primärtumorgröße mit dem parametranen Befall, dem pelvinen Lymphknotenbefall und der histologischen Tumorgröße zu korrelieren. Zusätzlich sollte auch der Hämoglobin-Wert, die Notwendigkeit der Applikation von Erythrozytenkonzentraten und die Thrombozytenzahl mit der Tumorgröße korreliert werden. Der Einfluss aller genannten Faktoren auf die Rezidivrate und die Überlebensrate sollte evaluiert werden.

Es wurde erwartet, dass eine bestimmte Tumorgröße präoperativ identifiziert werden kann, bei der parametraner Befall und pelviner Lymphknotenbefall extrem unwahrscheinlich ist. Sollte dies der Fall sein, könnte in Zukunft beim frühen Zervixkarzinom auf eine weniger radikale Beckenchirurgie zurückgegriffen werden und die Fertilität bei Frauen teilweise erhalten werden.

2 Material und Methoden

2.1 Material

Für diese Arbeit wurden die Daten von 156 Patientinnen aus den Krankengeschichten der Nachsorge der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz, zu einer retrospektiven Auswertung herangezogen.

Es handelte sich dabei um Zervixkarzinom- Patientinnen im FIGO- Stadium Ia1-Ib2, welche zwischen 1973 und 2001 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz primär operiert worden sind.

Der Altersdurchschnitt der Patientinnen betrug 43 Jahre, wobei die Altersspanne von 22 bis 68 Jahren reichte.

Bei allen Patientinnen wurde eine Radikaloperation nach Wertheim Meigs durchgeführt, in Hochrisiko- Fällen erfolgte eine adjuvante Chemotherapie und/ oder Radiotherapie.

2.2 Einschlusskriterien

- 1.) Operables Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1, Ia2, Ib1 oder Ib2
- 2.) Primäroperation an der Univ. Frauenklinik Graz
- 3.) Vorliegende Krankengeschichte und Nachbeobachtung

2.3 Ausschlusskriterien

- 1.) Zervixkarzinom FIGO- Stadium II-IV
- 2.) Keine vorliegende Krankengeschichte und Nachbeobachtung
- 3.) Zervixkarzinome, die primär einer Radio-(Chemo-)therapie unterzogen wurden

2.4 Methoden

Die erhobenen Daten wurden unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS und MS Excel ausgewertet, wobei je nach Fragestellung verschiedene statistische Tests herangezogen wurden. Die Auswertung erfolgte primär mittels deskriptiver Statistik. Neben den üblichen Kennzahlen zu Lage und Dispersion wurden in Abhängigkeit vom Datenniveau auch Häufigkeiten/Kreuztabellen berechnet.

Im Rahmen der Auswertung wurde die klinisch erhobene maximale TumorgroÙe mit dem parametranen Befall, dem pelvinen Lymphknotenbefall, der histologischen TumorgroÙe, dem präoperativen Hämoglobin-, Erythrozyten-, Hämatokrit-, und dem Thrombozyten- Wert korreliert.

Desweiteren wurden die maximale klinische TumorgroÙe, der parametranen Befall, der pelvine Lymphknotenstatus, der Hämoglobin- Wert, das Grading, das Alter, die Korpusinfiltration, die Vaginalinfiltration, die Thrombozytenwerte und die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate für eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier herangezogen. Dabei wurde auch der Log Rank- Test verwendet.

Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund fehlender Daten in den Krankengeschichten nicht alle statistischen Tests mit der vollständigen Fallzahl (n=156) durchgeführt werden konnten.

Als Signifikanzgrenze wurde $\alpha=0,05$ verwendet. Somit ging man bei p- Werten $< 0,05$ von einem signifikanten Ergebnis aus.

3 Ergebnisse

3.1 TumorgroÙe

Von den 156 Patientinnen wies eine Patientin ein FIGO- Stadium Ia1, 6 Patientinnen wiesen ein FIGO- Stadium Ia2, 131 Patientinnen ein FIGO- Stadium Ib1 und 18 Patientinnen ein FIGO- Stadium Ib2 auf. In Tabelle 5 und Abbildung 1 ist die Verteilung der maximalen klinischen TumorgroÙe in cm dargestellt.

Tabelle 5: Verteilung der maximalen klinischen TumorgroÙe in cm bei den 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2

Maximale klinische TumorgroÙe	Anzahl der Patientinnen	Anteil am Gesamtkollektiv in Prozent
≤ 1cm	35	22,4%
> 1cm ≤ 2cm	36	23,1%
> 2cm ≤ 3cm	38	24,4%
> 3cm	47	30,1%
Gesamt	156	100,0%

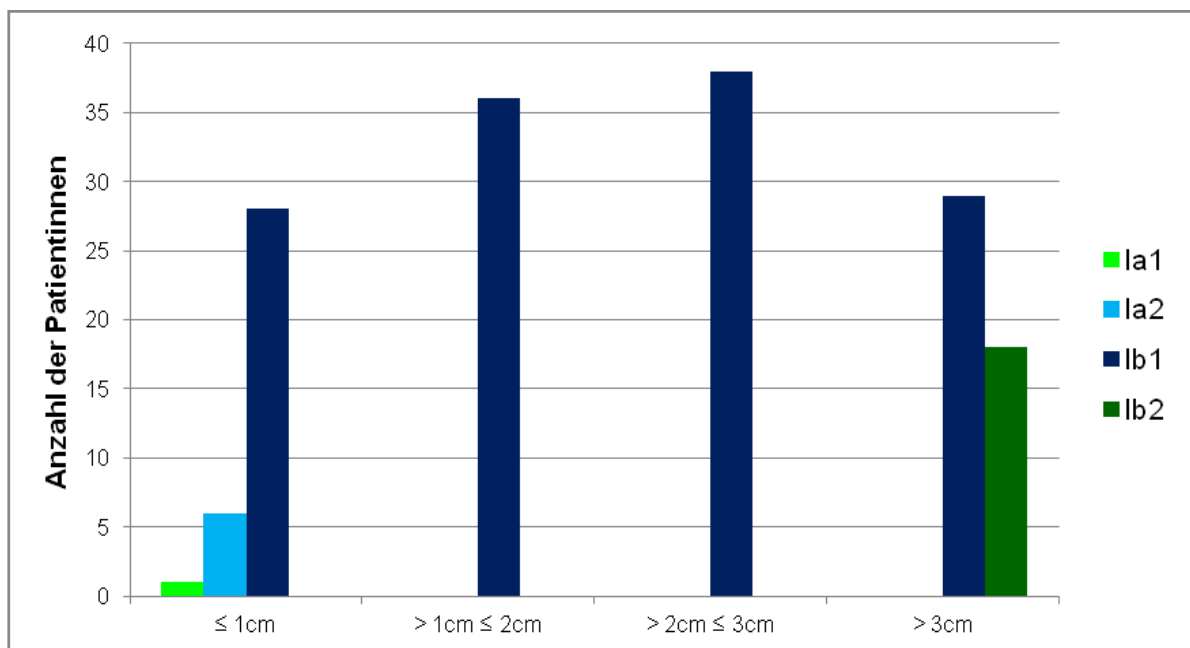


Abbildung 1: Verteilung der maximalen klinischen TumorgroÙe der Zervixkarzinome in cm in Relation mit dem FIGO- Stadium

3.1.1 Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgöße und parametranem Befall

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen klinischen Tumorgöße und dem parametranem Befall ($p=0,024$).

In Abbildung 2 kann man sehen, dass mit zunehmender Tumorgöße das Risiko für einen parametranen Befall steigt.

Der Mittelwert der maximalen klinischen Tumorgöße bei beidseitigem parametranem Befall betrug 3,54cm. Bei einseitigem parametranem Befall lag der Mittelwert der maximalen klinischen Tumorgöße bei 3,02cm und bei negativem parametranem Befall bei 2,52cm.

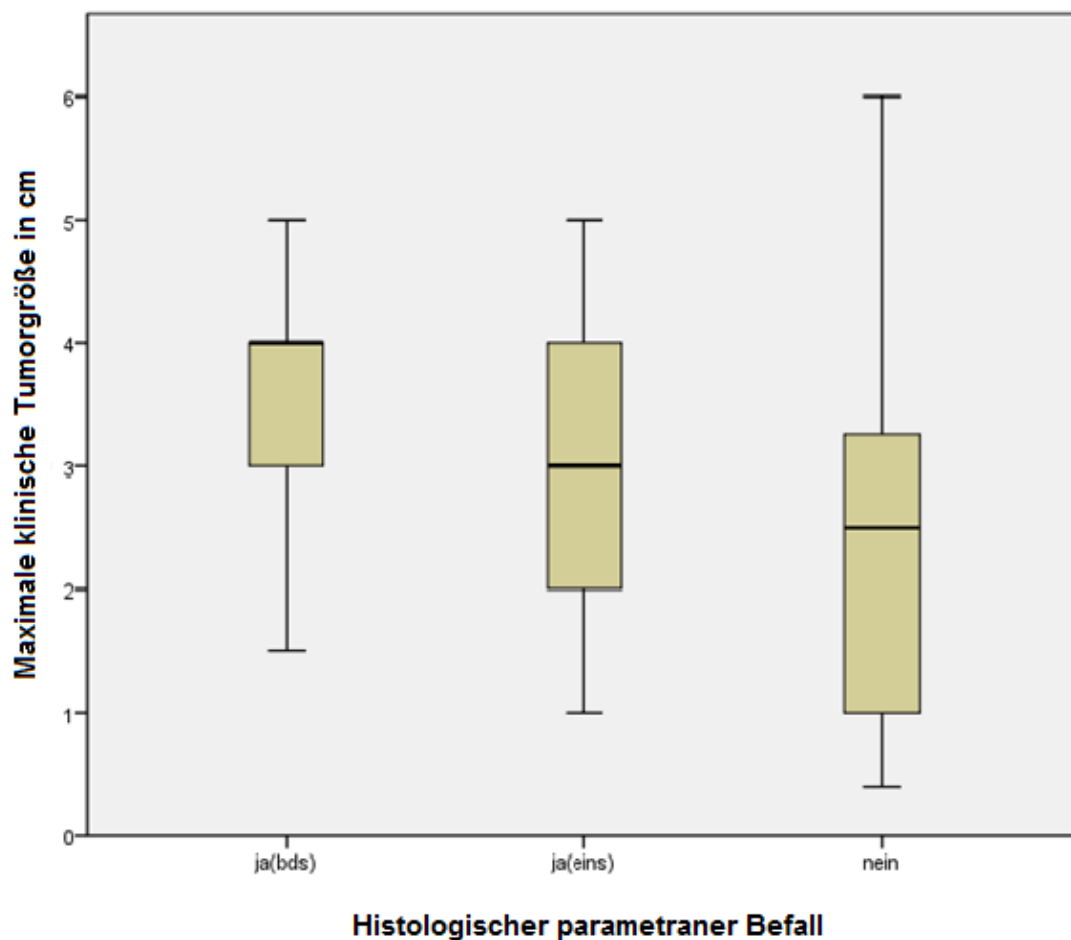


Abbildung 2: Verteilung der maximalen klinischen Tumorgöße in cm bei 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 unter Berücksichtigung des histologischen parametranen Status. Der Median ist als „fettgedruckter“ Strich dargestellt.

Das Minimum der maximalen klinischen Tumorgröße bei einseitigem parametranem Befall lag bei 1,0 cm. Bei beidseitigem parametranem Befall betrug das Minimum der maximalen klinischen Tumorgröße 1,5cm.

3.1.2 Korrelation zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und dem pelvinen Lymphknotenbefall

Abbildung 3 zeigt, dass mit zunehmender Tumorgröße das Risiko für einen Befall der pelvinen Lymphknoten ansteigt. Betrachtet man den Lymphknotenbefall anhand der Grenze von 2,0 cm, weisen 27,9% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten eine Tumorgröße von ≤ 2 cm auf. Dagegen weisen 72,1% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten eine Tumorgröße von > 2 cm auf. Unter einer klinischen Tumorgröße von 0,9 cm gab es keine Patientin mit pelvinen Lymphknotenbefall. Der Zusammenhang zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und dem pelvinen Lymphknotenstatus war signifikant ($p=0,007$).

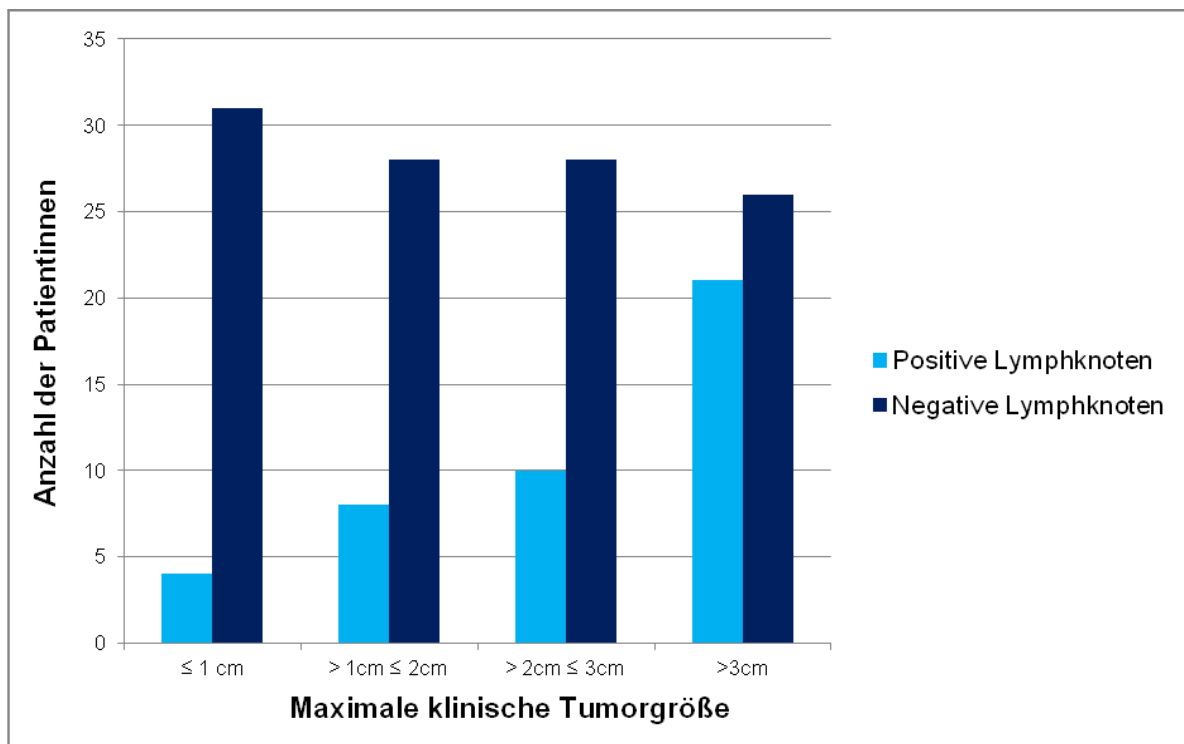


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen maximaler klinischer Tumorgröße in cm bei 156 Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 und dem pelvinen Lymphknotenbefall

3.1.3 Korrelation zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe und histologischer TumorgroÙe

In Tabelle 6 werden zunächst die Häufigkeiten der maximalen klinischen und der histologischen TumorgroÙe aufgelistet.

Tabelle 6: Vergleich der maximalen klinischen und histologischen TumorgroÙe in cm bei Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom FIGO- Stadium Ia1-Ib2

Maximale klinische TumorgroÙe (n= 156)	
Mittelwert	2,65cm
Median	3,00cm
Standardabweichung	1,36cm
Minimum	0,40cm
Maximum	6,00cm
Histologische TumorgroÙe (n= 138)	
Mittelwert	2,47cm
Median	2,20cm
Standardabweichung	1,29cm
Minimum	0,50cm
Maximum	6,00cm

Anhand des t- Tests konnte bewiesen werden, dass die maximale klinische TumorgroÙe mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,8% nicht kleiner ist als die histologische TumorgroÙe.

Abbildung 4 zeigt das Verhältnis zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe und der tatsächlichen histologischen TumorgroÙe. Bis auf wenige Ausreißer wird die maximale klinische TumorgroÙe im Vergleich zur histologischen TumorgroÙe als gleich bzw. grÙer angenommen.

Auch Abbildung 5 demonstriert teilweise groÙe Unterschiede zwischen der klinischen Abschätzung der TumorgroÙe und der tatsächlichen histologischen TumorgroÙe.

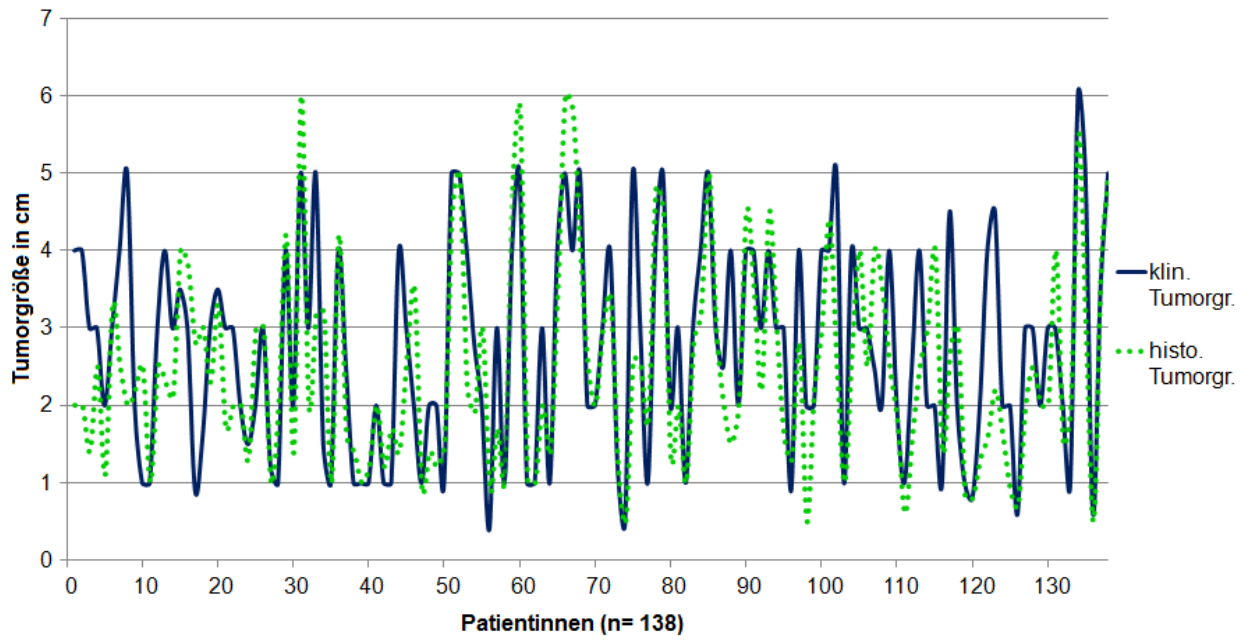


Abbildung 4: Verhältnis zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe in cm und histologischer TumorgroÙe in cm beim Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2

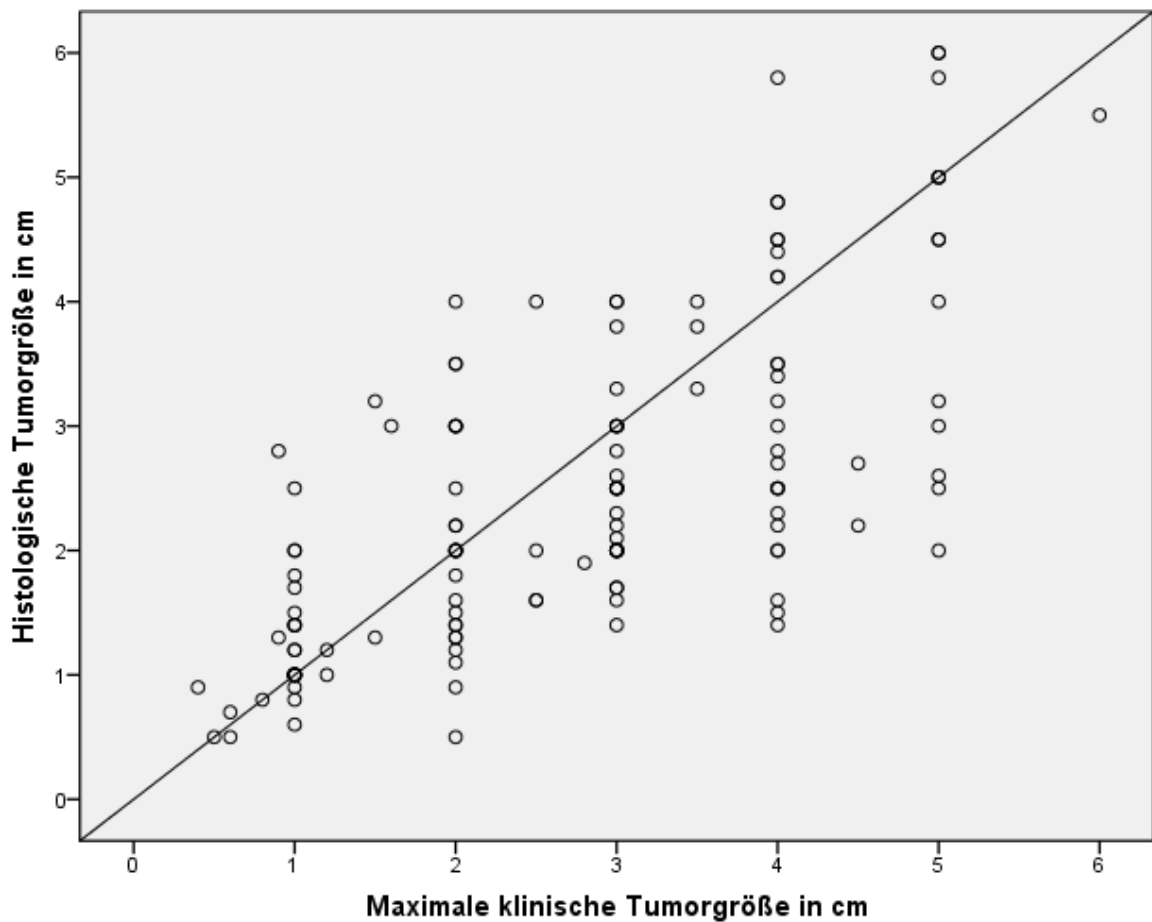


Abbildung 5: Korrelation zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe in cm und histologischer TumorgroÙe in cm beim Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2

3.1.4 Korrelation zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe und dem Hämoglobin- Aufnahmewert

In der Korrelation nach Spearman konnte kein Zusammenhang zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe und dem Hämoglobin- Aufnahmewert identifiziert werden ($p= 0,791$).

Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte des Hämoglobins bezogen auf die maximale klinische TumorgroÙe. Es stellte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen dar.

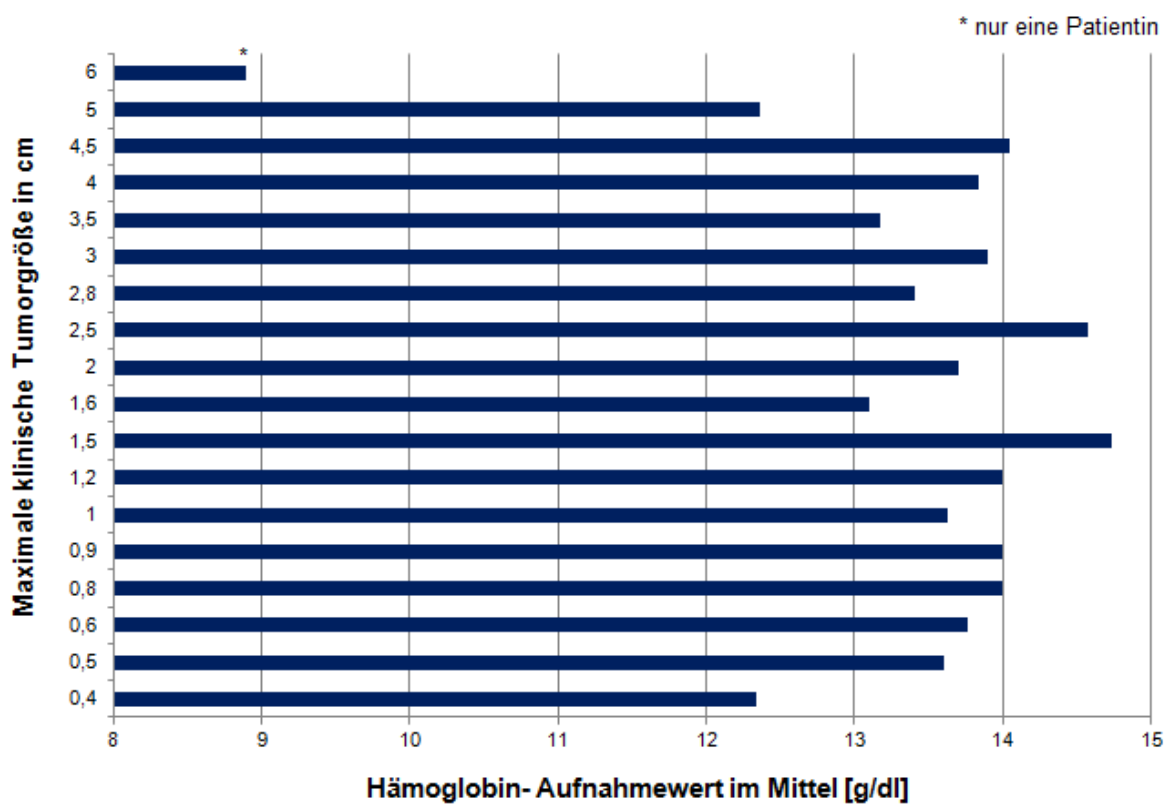


Abbildung 6: Verteilung der Mittelwerte von Hämoglobin in g/dl in Bezug auf die maximale klinische TumorgroÙe in cm bei 138 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom der FIGO- Stadien Ia1-Ib2

3.2 Überlebensanalyse

Mit Hilfe der Kaplan- Meier- Methode wurde das 5- bzw. das 10- Jahres- Gesamtüberleben für die FIGO- Stadien Ia1-Ib2 erhoben. Aufgrund der kleinen Fallzahl (n= 6) wurden die FIGO- Stadien Ia1 und Ia2 zusammengefasst.

In der nachfolgenden Tabelle 7 sowie in Abbildung 7 sind die 5- bzw. 10- Jahresüberlebensraten für die einzelnen FIGO- Stadien dargestellt.

Tabelle 7: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) für die FIGO- Stadien Ia1-Ib2 des Zervixkarzinoms (n= 156)

FIGO- Stadium	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
Ia1/ Ia2	100,0%	100,0%
Ib1	92,5%	90,3%
Ib2	79,4%	79,4%

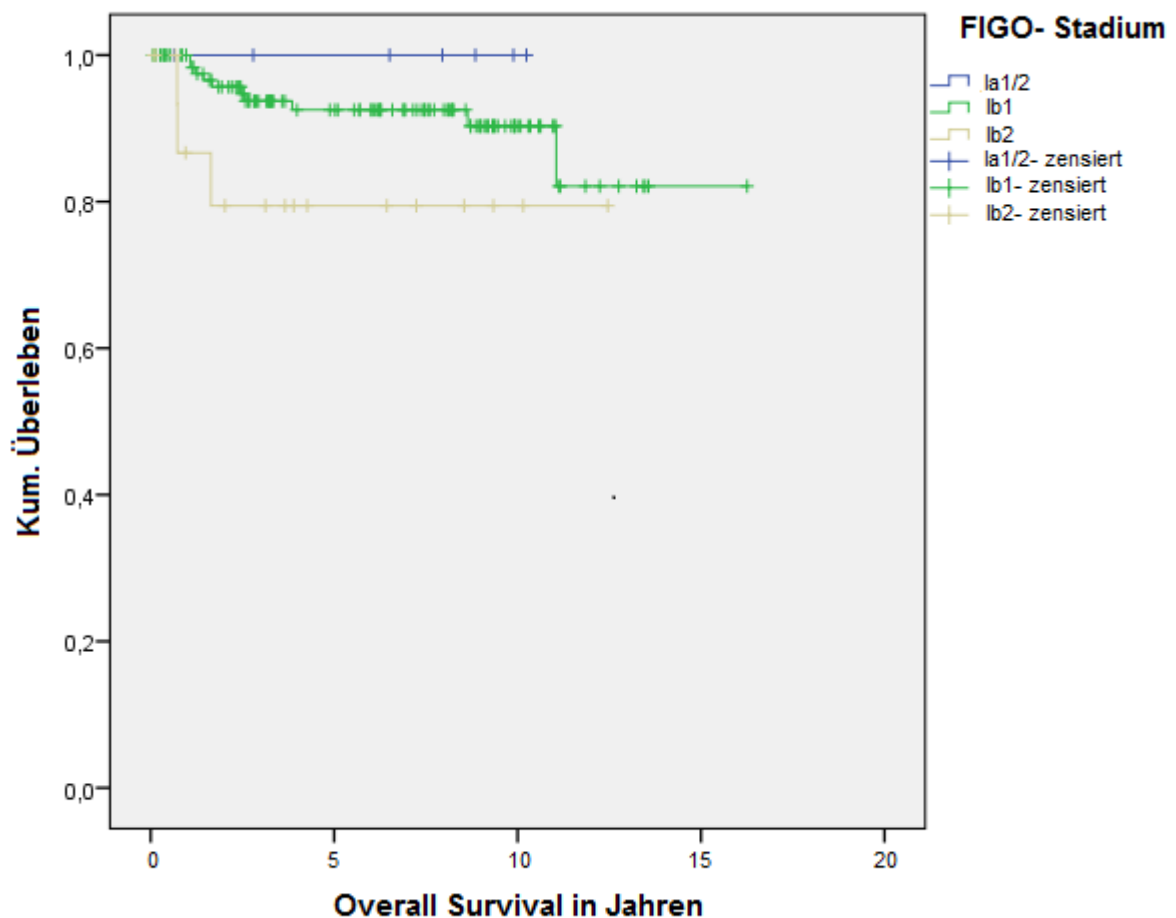


Abbildung 7: Gesamt- Überlebenskurven des Patientinnenkollektivs in den FIGO-St. Ia1-Ib2

Die Überlebenskurven unterschieden sich in diesem Fall nicht signifikant ($p=0,161$). Das 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben sowie das 5- bzw. 10- Jahres rezidivfreie Überleben wurden in Abhängigkeit von der maximalen klinischen Tumorgöße bestimmt. Diese werden in Tabelle 8 und Tabelle 9 aufgelistet und in Abbildung 8 und Abbildung 9 veranschaulicht.

Tabelle 8: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die klinische Tumorgöße (n= 156)

Klinische Tumorgöße	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
$\leq 1\text{cm}$	100,0%	100,0%
$> 1\text{ cm} \leq 2\text{cm}$	86,5%	78,6%
$> 2\text{cm} \leq 3\text{cm}$	91,0%	91,0%
$> 3\text{cm}$	71,6%	71,6%

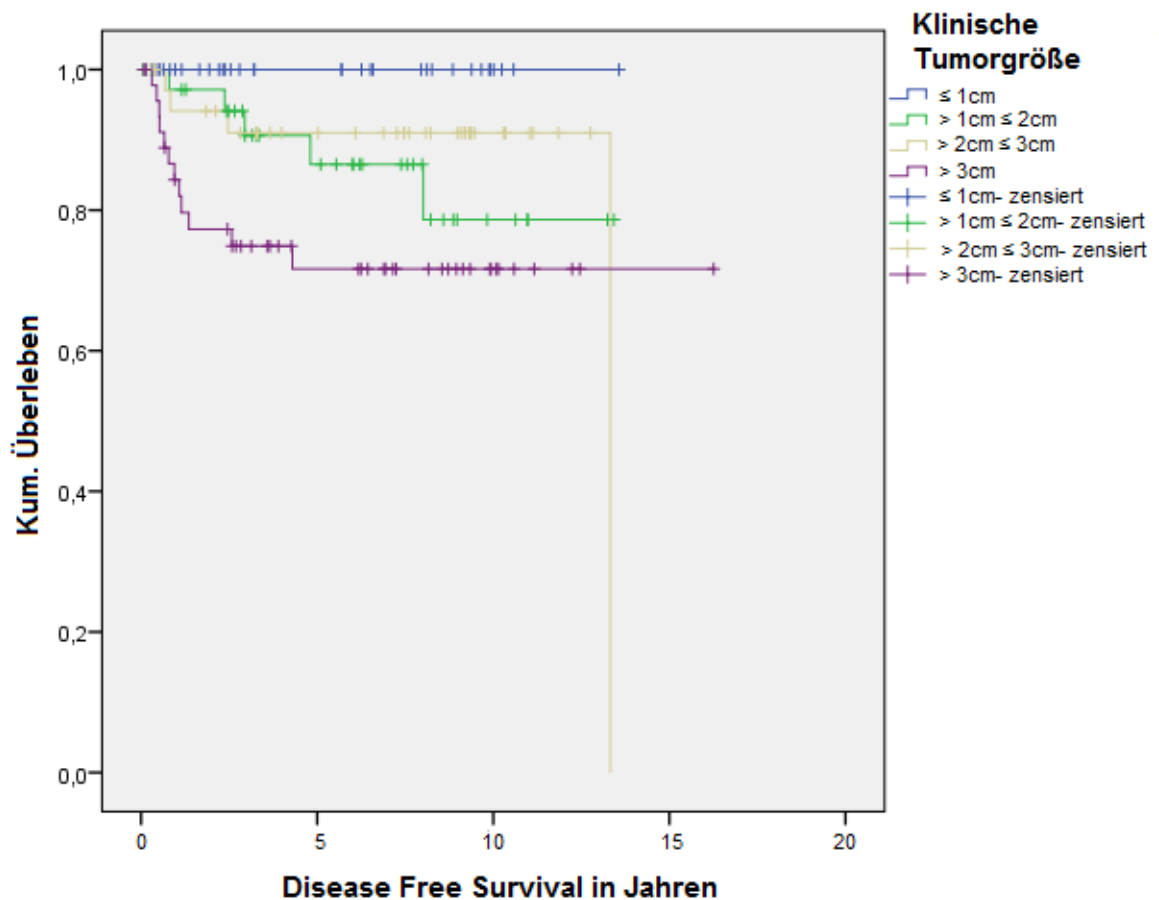


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf die maximale klinische Tumorgöße

Hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens in Bezug auf die maximale klinische TumorgroÙe gab es signifikante Unterschiede ($p= 0,012$). Es zeigte sich ein wesentlich besseres rezidivfreies Überleben bei kleinerer TumorgroÙe. Im Gegensatz dazu ergab sich im Gesamtüberleben (Abbildung 9) kein wesentlicher Unterschied ($p= 0,268$).

Tabelle 9: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die klinische TumorgroÙe (n= 156)

Klinische TumorgroÙe	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
$\leq 1\text{cm}$	100,0%	100,0%
$> 1\text{ cm} \leq 2\text{cm}$	92,7%	84,3%
$> 2\text{cm} \leq 3\text{cm}$	91,0%	91,0%
$> 3\text{cm}$	85,7%	85,7%

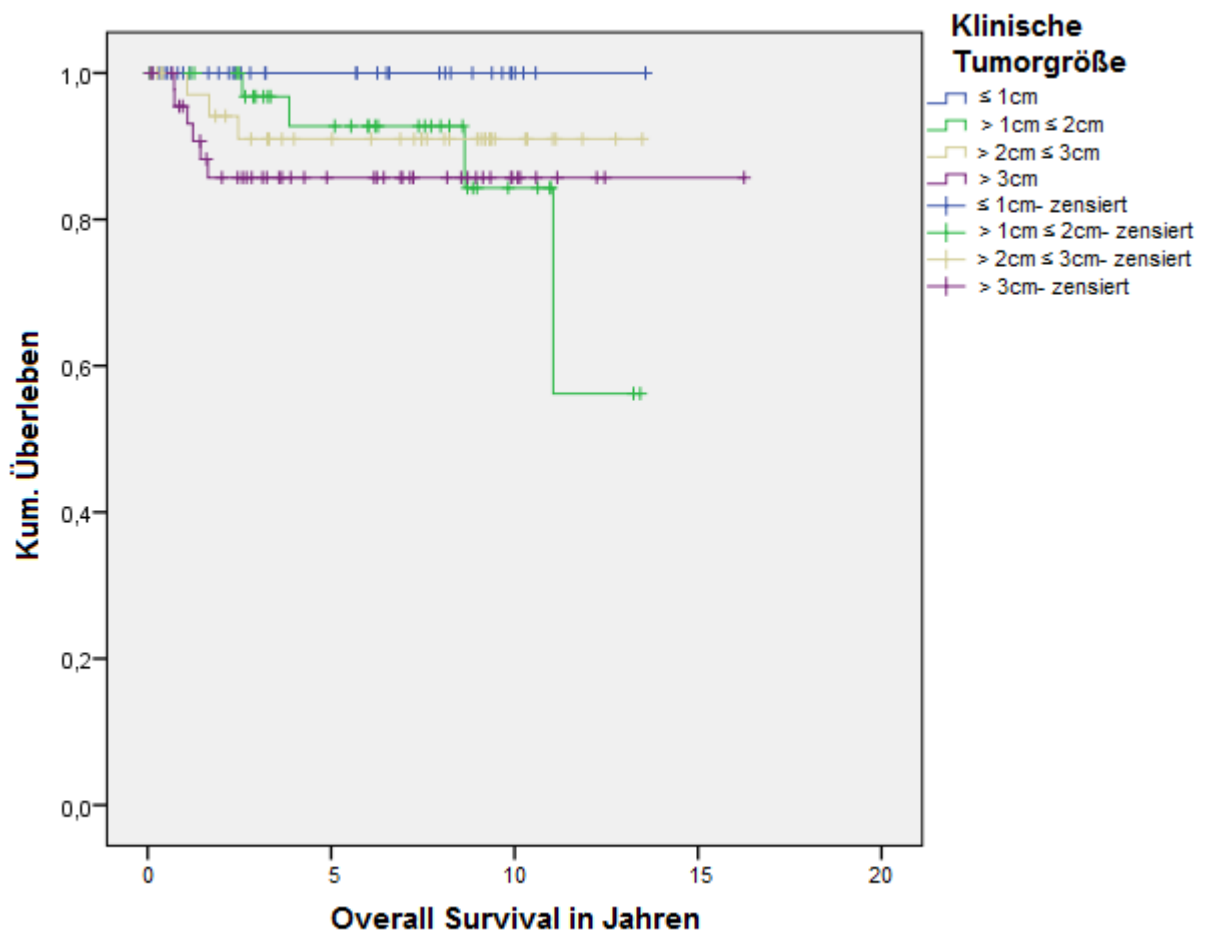


Abbildung 9: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf die maximale klinische TumorgroÙe

Tabelle 10: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Zusammenhang mit dem parametranen Befall (n= 156)

Histologischer parametraner Befall	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
ja (einseitig)	49,5%	-
ja (beidseitig)	81,8%	-
nein	90,6%	88,8%

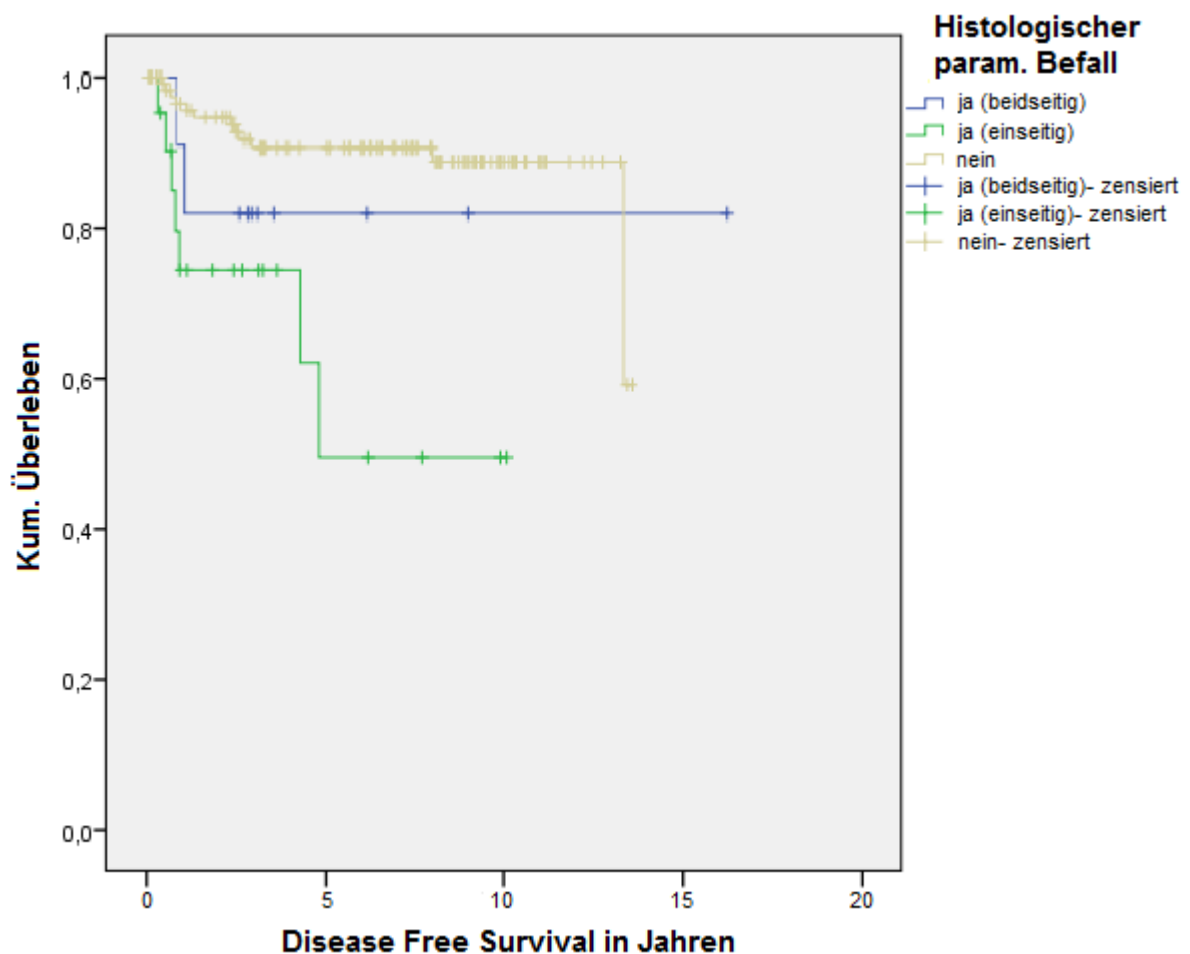


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen parametranen Befall

Das rezidivfreie Überleben wurde durch histologisch nachgewiesenen parametranen Befall signifikant negativ beeinflusst ($p= 0,001$; Tabelle 10, Abbildung 10). Aufgrund der kleinen Fallzahlen innerhalb der Gruppen mit parametranem Befall (einseitiger Befall $n= 21$, beidseitiger Befall $n=11$) wird der

signifikante Unterschied zwischen positivem und negativem parametranem Befall angenommen.

Tabelle 11: 5- bzw. 10- Jahres Gesamtüberleben (OS) in Zusammenhang mit dem parametranen Befall (n= 156)

Histologischer parametraner Befall	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
ja (einseitig)	81,1%	81,1%
ja (beidseitig)	90,9%	-
nein	93,2%	91,0%

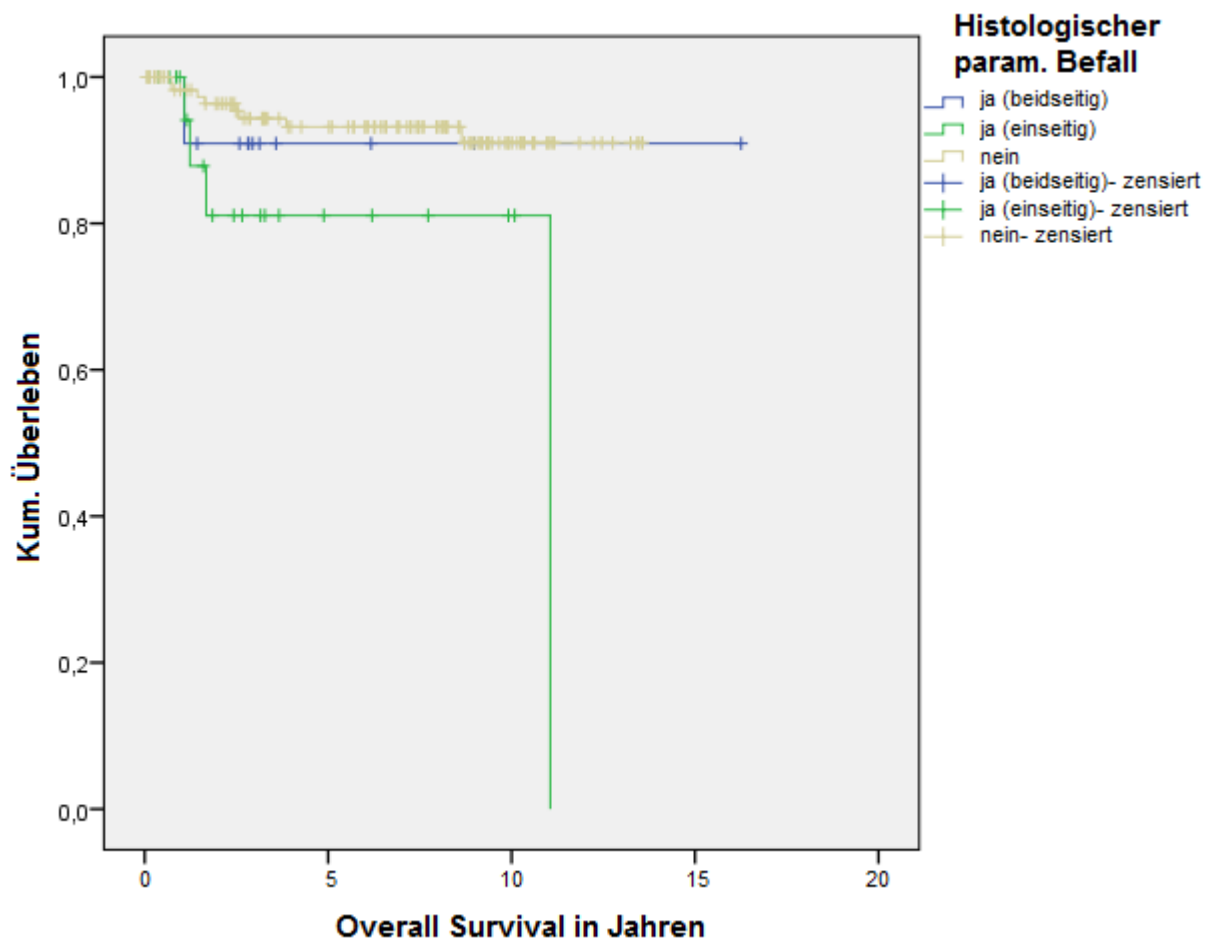


Abbildung 11: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen parametranen Befall

Bei negativem Parametrium ergab der Log Rank Test ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p= 0,048$) als bei tumorösem parametranem Befall, wie aus Tabelle 11 und Abbildung 11 ersichtlich ist.

In Tabelle 12 und Abbildung 12 wird die Verteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 der 156 Patientinnen dargestellt. Anschließend wird das Überleben in Abhängigkeit von der Histologie verdeutlicht.

Tabelle 12: Verteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 (n= 156)

Histologischer Subtyp	Anzahl der Fälle	Fallzahl in Prozent
Plattenepithel	120	76,9%
Adeno	25	16,0%
Adenosquamös	10	6,4%
Neuroendokrin kleinzellig	1	0,6%
Gesamt	156	100,0%

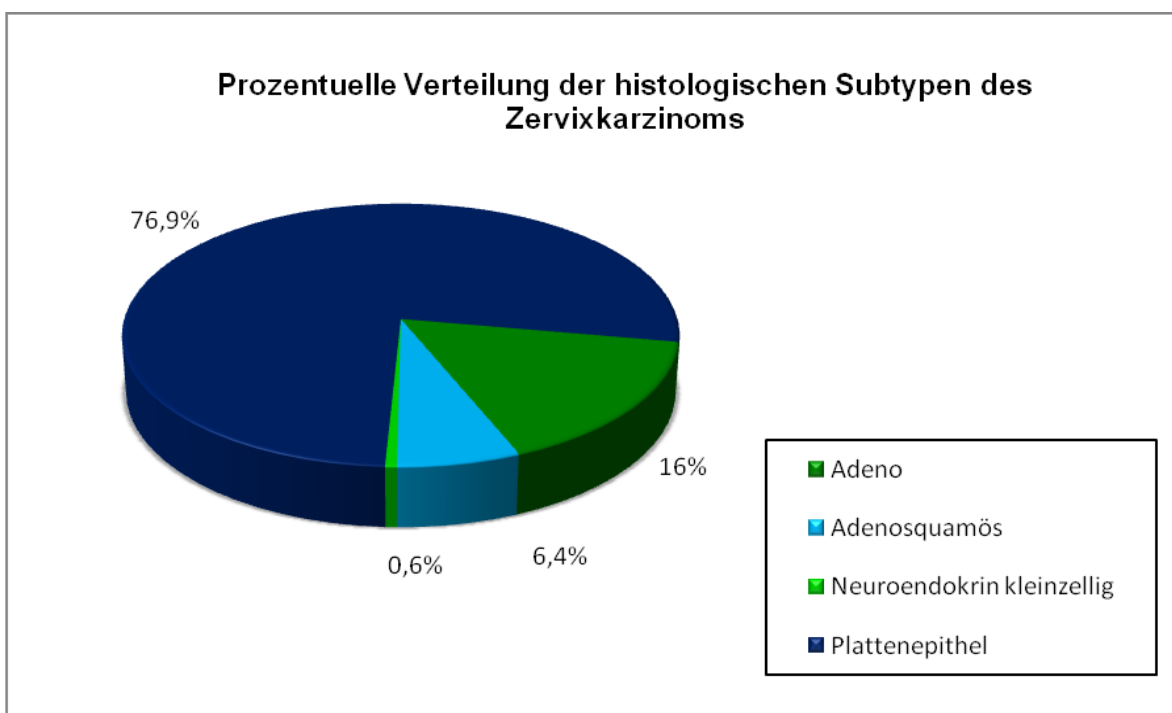


Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien Ia1-Ib2

Tabelle 13: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die Histologie (n= 155)

Histologie	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
Adeno/ Adenosquamös	80,5%	80,5%
Plattenepithel	87,6%	85,6%

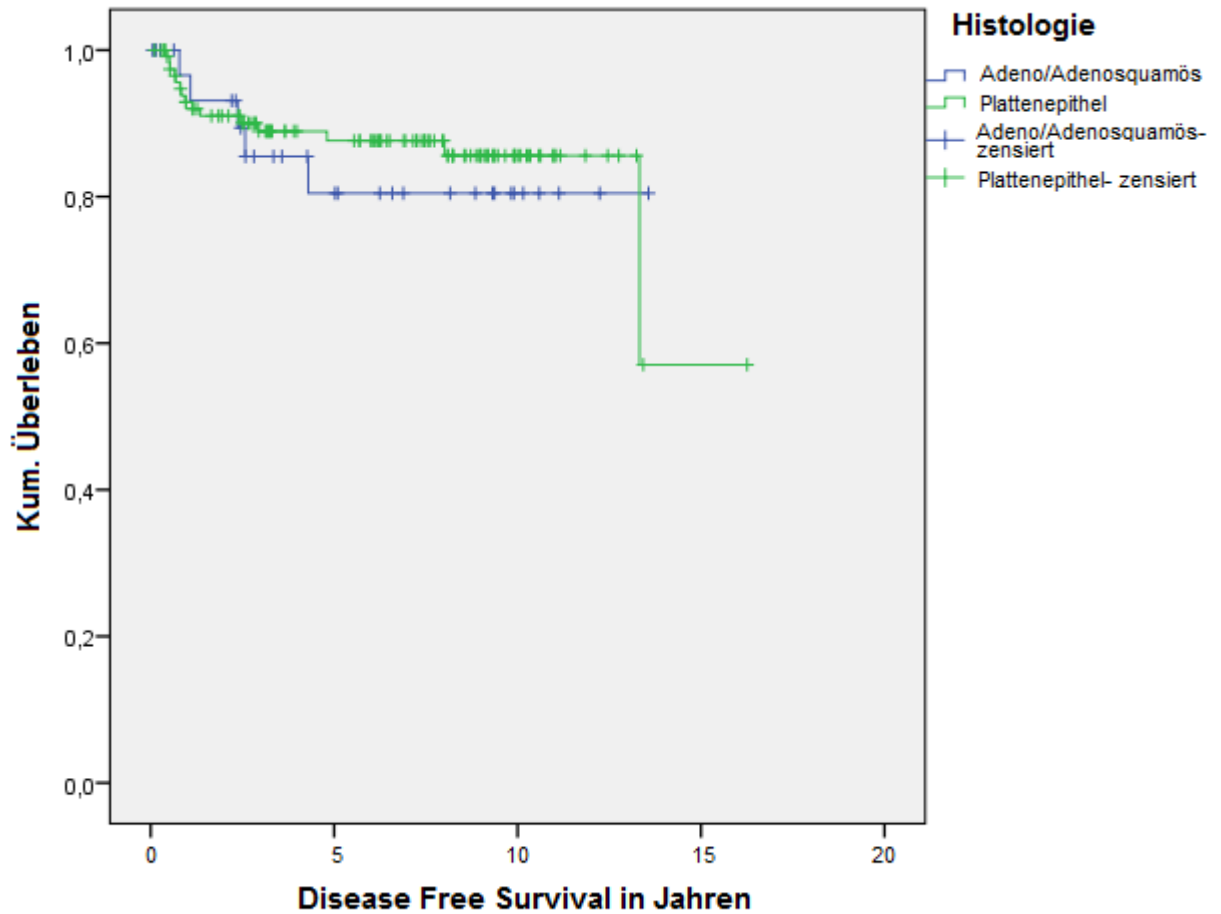


Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Histologie

Tabelle 14: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die Histologie (n= 155)

Histologie	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
Adeno/ Adenosquamös	92,5%	92,5%
Plattenepithel	91,2%	88,8%

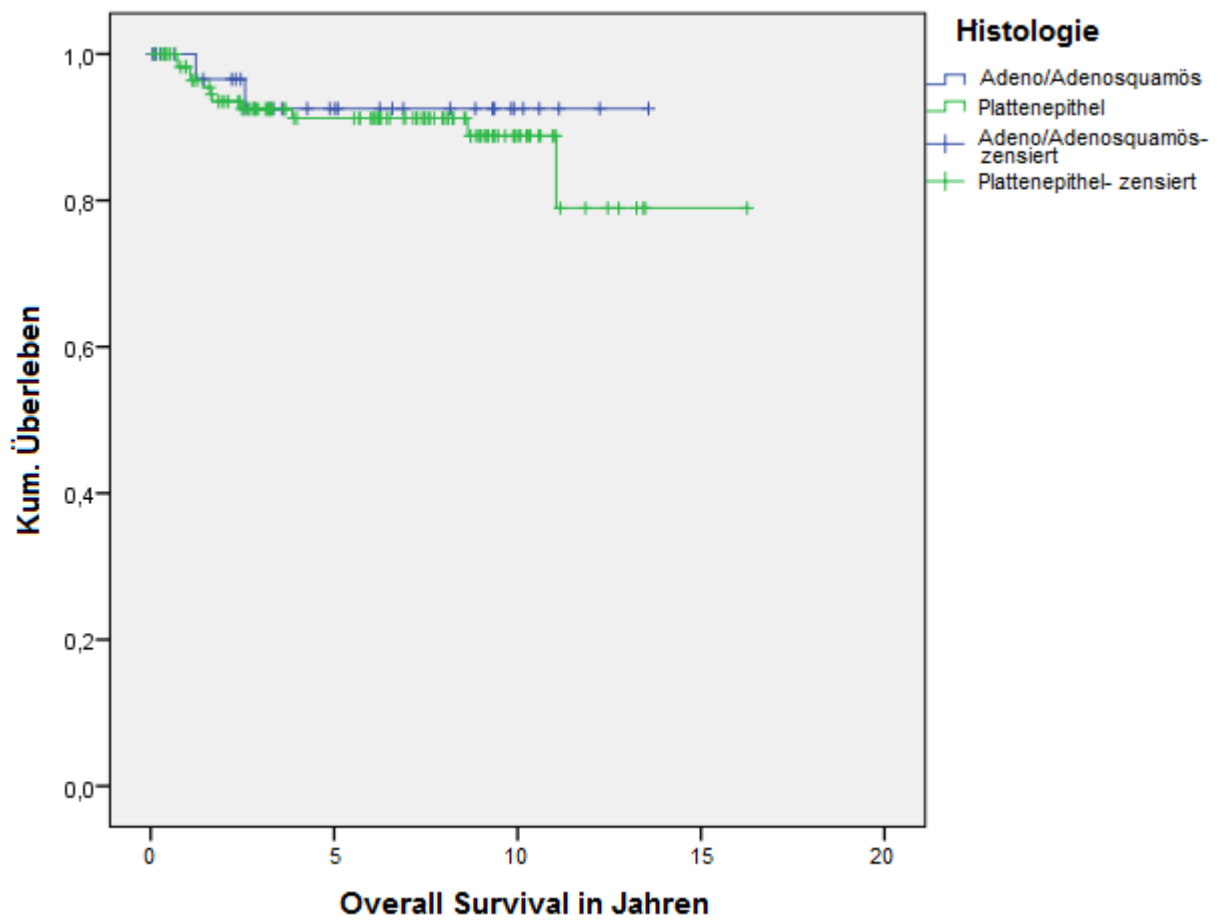


Abbildung 14: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Histologie

Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen hinsichtlich des histologischen Subtyps, weder in Bezug auf das rezidivfreie Überleben ($p = 0,660$) noch in Bezug auf das Gesamtüberleben ($p = 0,599$) einen signifikanten Unterschied.

In Tabelle 15 und Abbildung 15 wird die Verteilung der Differenzierungsgrade dargestellt. Nachfolgend werden das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad veranschaulicht (Abbildung 16 und Abbildung 17).

Tabelle 15: Verteilung der unterschiedlichen Differenzierungsgrade des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2 (n= 154)

Differenzierungsgrad	Anzahl der Fälle	Fallzahl in Prozent
G1	39	25,2%
G2	58	37,4%
G3	57	37,4%
Gesamt	154	100,0%

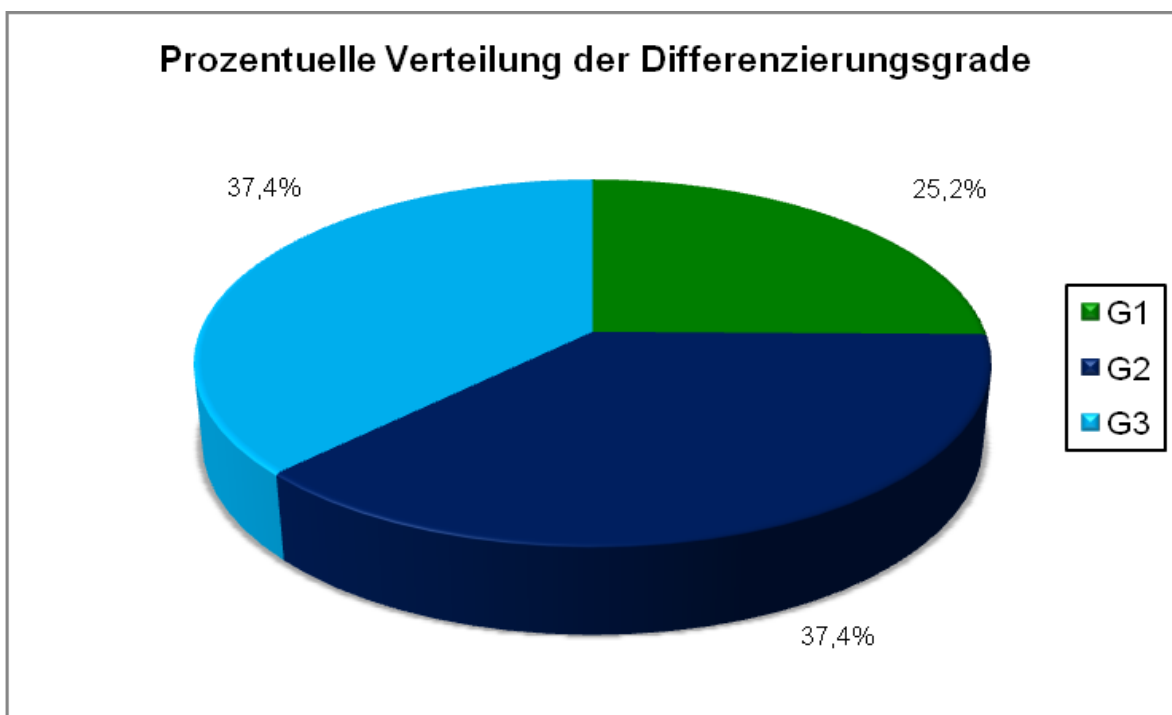


Abbildung 15: Prozentuelle Verteilung der Differenzierungsgrade des Zervixkarzinoms der FIGO- Stadien Ia1-Ib2

Tabelle 16: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf das Grading (n= 154)

Differenzierungsgrad	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
G1	96,6%	96,6%
G2/ G3	82,8%	80,3%

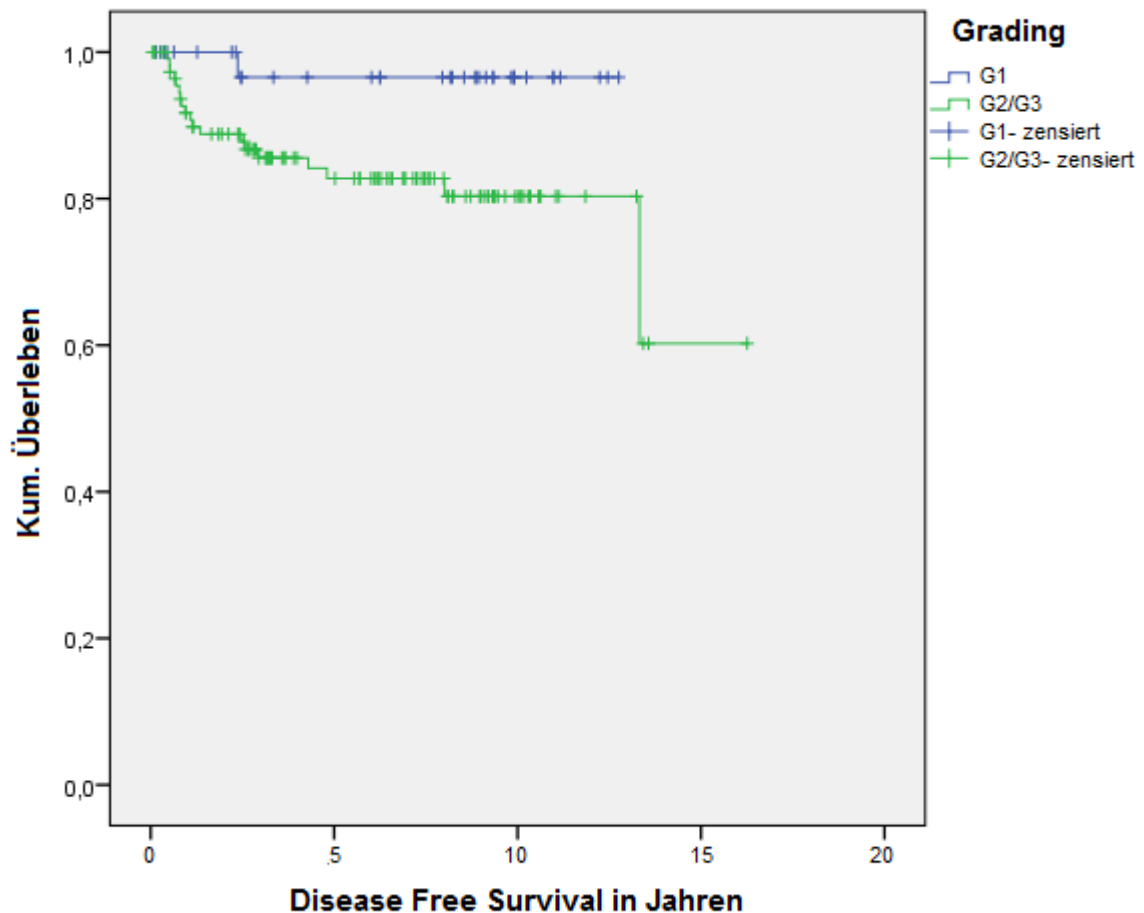


Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Grading

Für die Überlebensanalyse nach Kaplan Meier wurden die Differenzierungsgrade G2 und G3 zusammengefasst. Aus Abbildung 16 lässt sich bei gut differenzierten Karzinomen (G1) gegenüber schlechter differenzierten Karzinomen (G2/G3) ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben ableiten (**p= 0,044**).

Bezüglich des Gesamtüberlebens wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Differenzierungsgraden gefunden (p= 0,132; Tabelle 17, Abbildung 17)

Tabelle 17: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf das Grading (n= 154)

Differenzierungsgrad	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
G1	96,3%	96,3%
G2/ G3	89,8%	86,9%

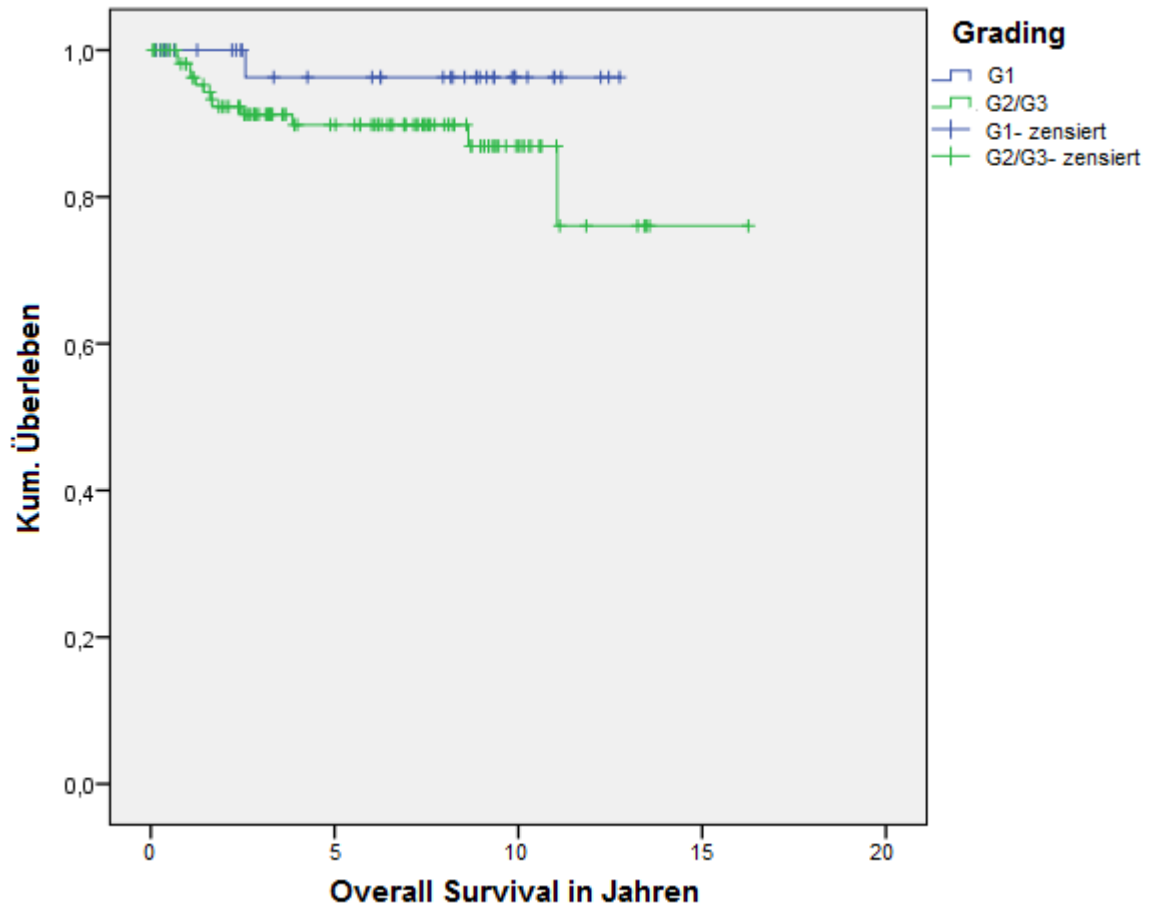


Abbildung 17: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Grading

Tabelle 18: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den histologischen Korpusbefall (n= 156)

Histologischer Korpusbefall	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
ja	68,4%	-
nein	87,4%	85,7%

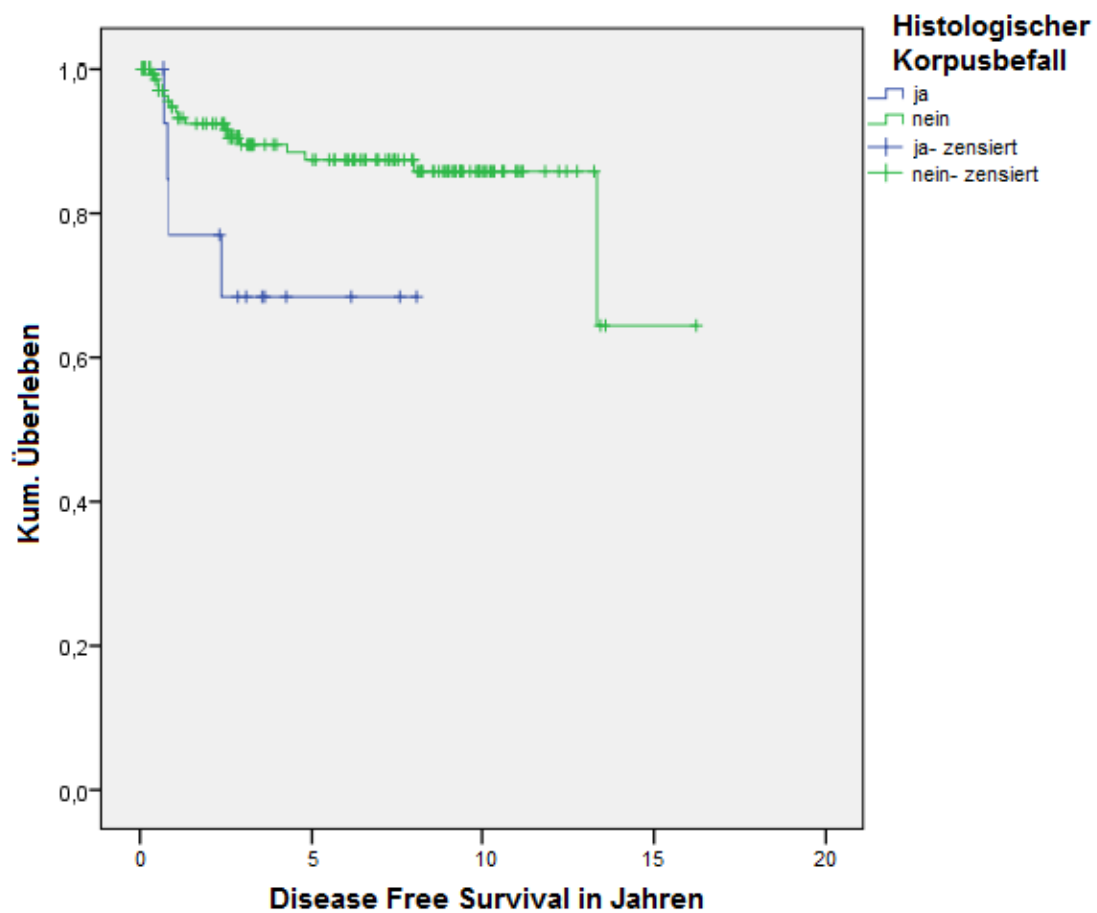


Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen Korpusbefall

Tabelle 19: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den histologischen Korpusbefall (n= 156)

Histologischer Korpusbefall	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
ja	68,4%	-
nein	94,0%	92,0%

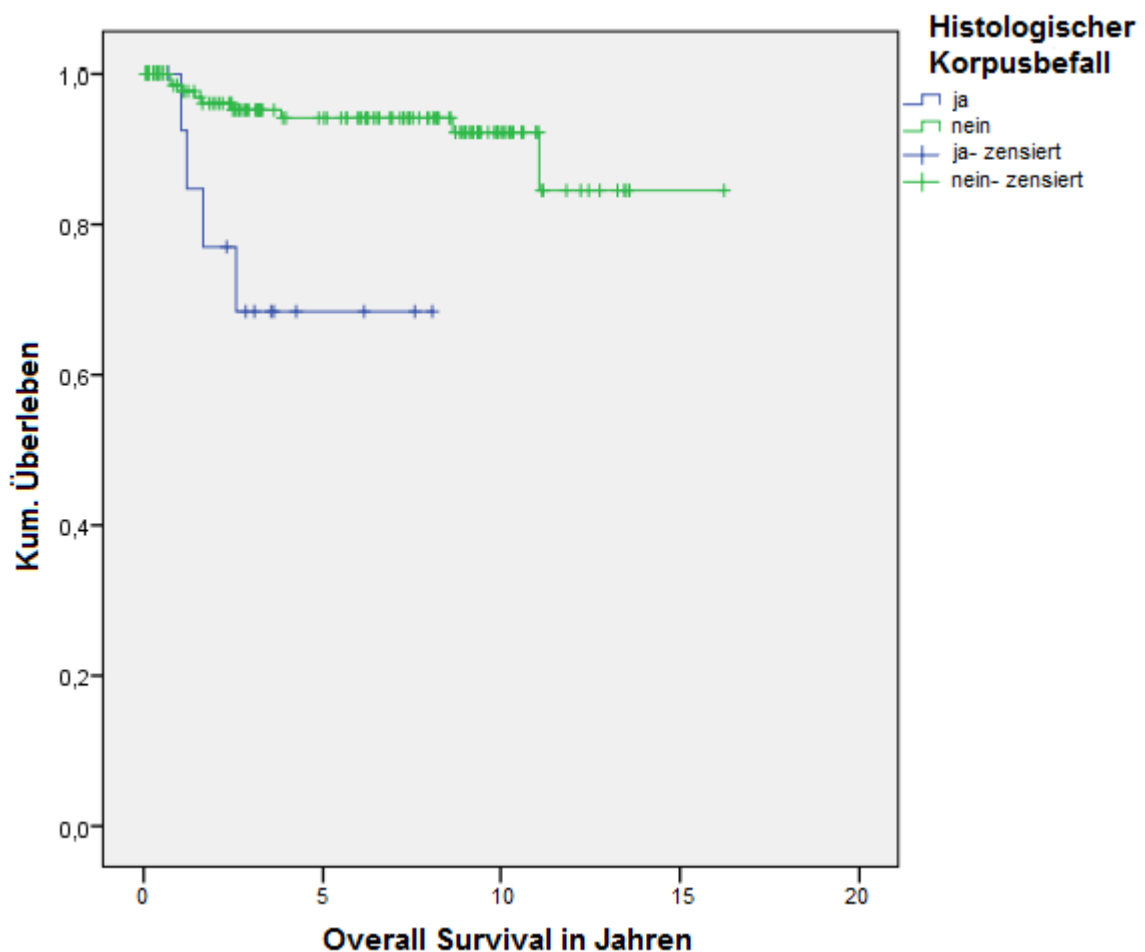


Abbildung 19: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen Korpusbefall

In der oben angeführten Abbildung 18 wird das rezidivfreie Überleben in Bezug auf den histologischen Korpusbefall demonstriert. Hierbei wird ersichtlich, dass die Patientinnen mit einem histologischen Korpusbefall ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben ($p= 0,036$) aufwiesen als Patientinnen ohne histologischen Korpusbefall. Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens gab es einen signifikanten Unterschied ($p= 0,001$). Demnach haben Patientinnen mit einem histologischen Korpusbefall eine wesentlich schlechtere Gesamtüberlebensdauer (Abbildung 19).

Tabelle 20: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall (n= 156)

Histologischer Vaginalbefall	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
ja	83,3%	-
nein	85,9%	84,2%

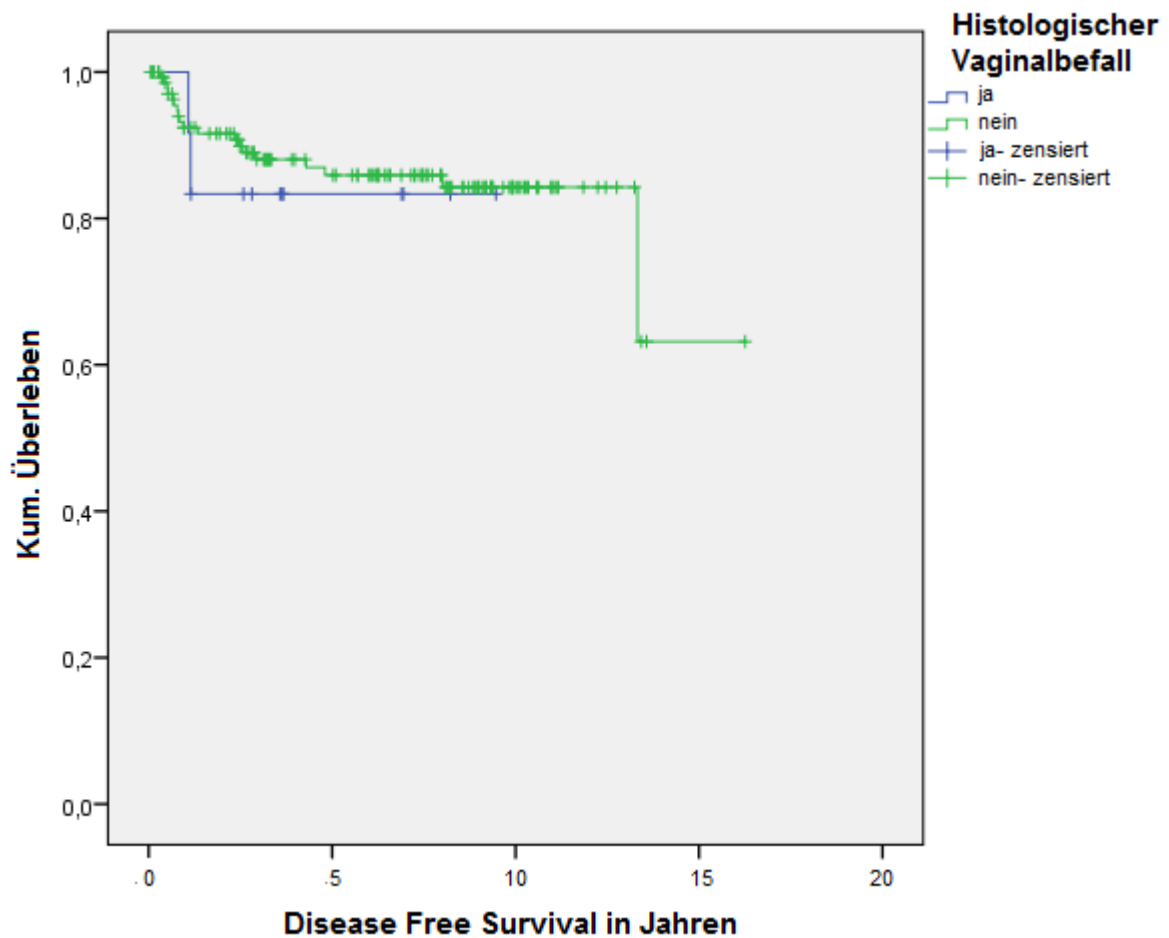


Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall

Tabelle 21: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall (n= 156)

Histologischer Vaginalbefall	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
Ja	100,0% (nur 11 Pat.)	100,0% (nur 11 Pat.)
nein	90,8%	88,9%

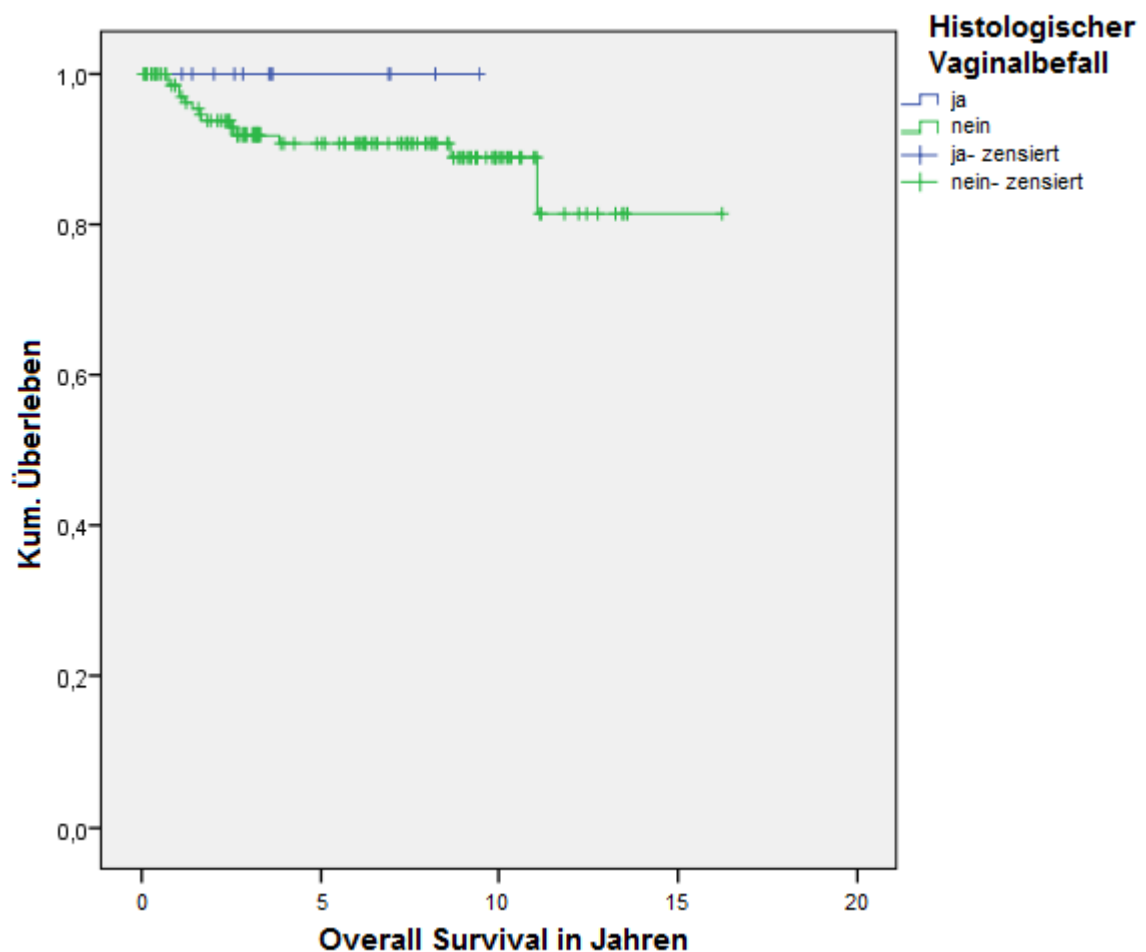


Abbildung 21: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den histologischen Vaginalbefall

Der histologische Vaginalbefall zeigte weder im rezidivfreien Überleben ($p=0,708$), noch im Gesamtüberleben ($p=0,326$) signifikante Unterschiede, siehe Abbildung 20 und 21.

Tabelle 22: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres- Überleben (DFS) in Bezug auf den Hämoglobin-Aufnahmewert (n= 152)

Hämoglobin-Aufnahmewert	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
< 11mg/dl *	80,0%	80,0%
≥ 11mg/dl	86,3%	84,5%

* nur 7 Patientinnen;

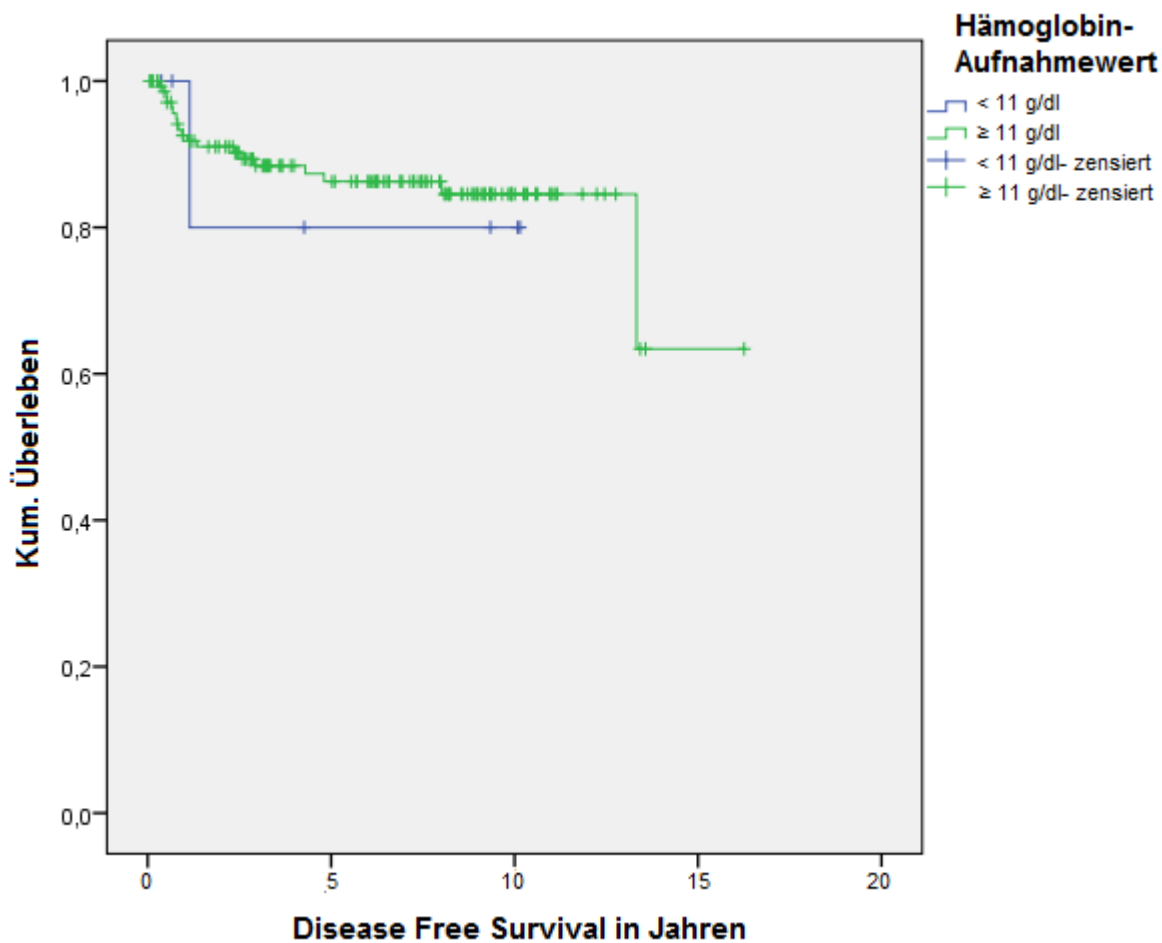


Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Hämoglobin- Aufnahmewert

Tabelle 23: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den Hämoglobin- Aufnahmewert (n= 152)

Hämoglobin- Aufnahmewert	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
< 11mg/dl *	100,0%	100,0%
≥ 11mg/dl	91,8%	89,7%

* nur 7 Patientinnen;

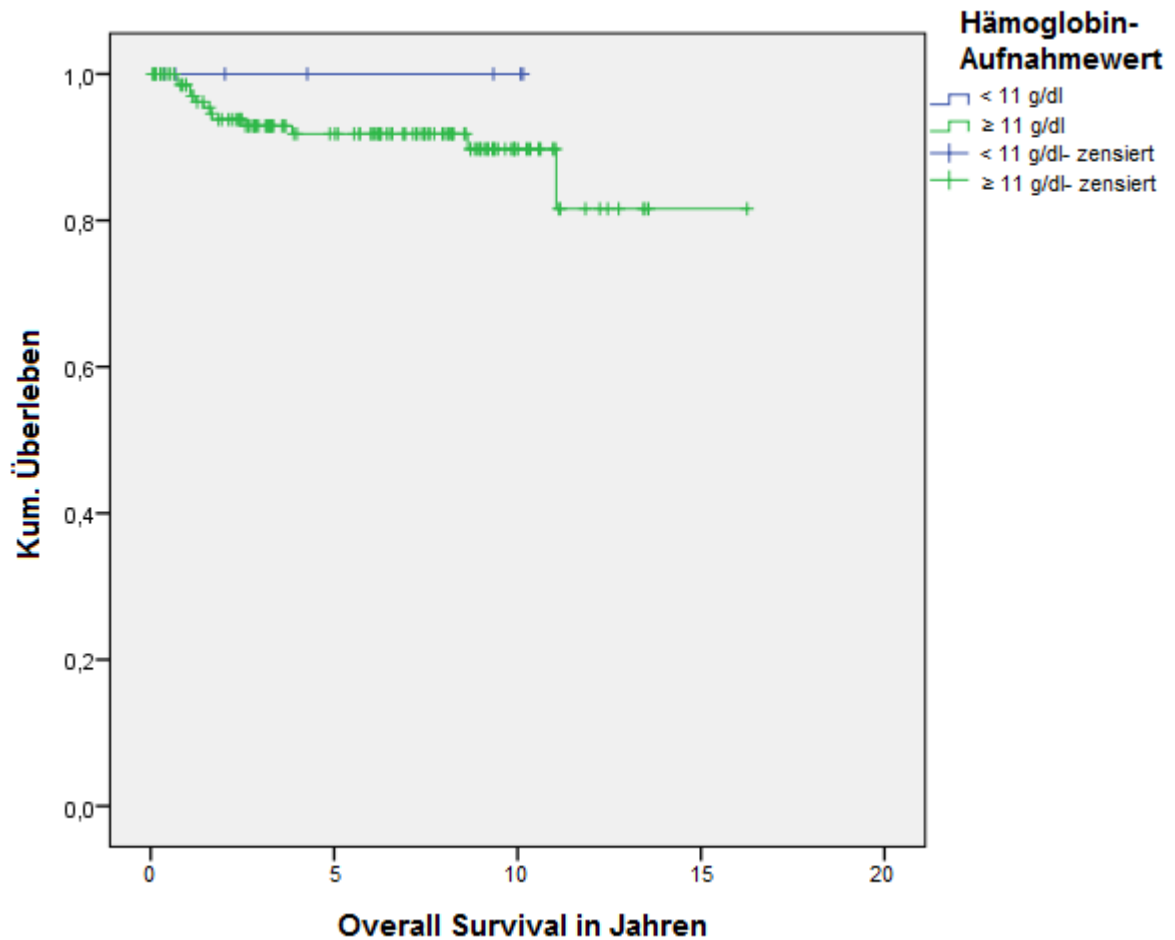


Abbildung 23: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Hämoglobin- Aufnahmewert

Abbildung 22 und Abbildung 23 veranschaulichen keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben ($p= 0,781$) und im Gesamtüberleben ($p= 0,492$) bezogen auf den Hämoglobinaufnahmewert.

Desweiteren wurde das rezidivfreie Überleben ($p= 0,490$) und das Gesamtüberleben ($p= 0,480$) in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobinwert ermittelt (Abbildung 24 und 25). Auch diese ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 24: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert (n= 149)

Minimaler periop. Hämoglobin- Wert	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
< 11mg/dl	85,6%	85,6%
≥ 11mg/dl	87,1%	72,5%

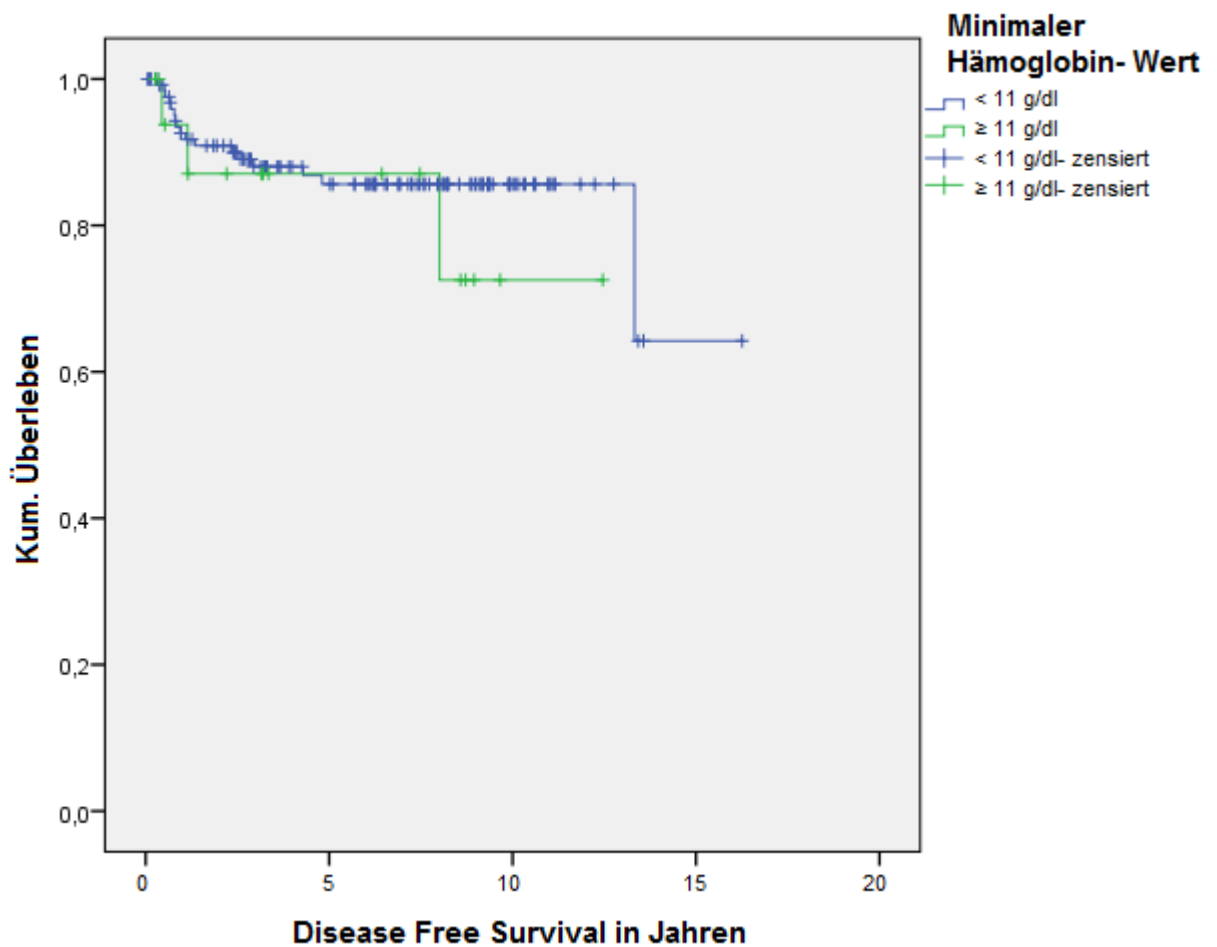


Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert

Tabelle 25: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert (n= 149)

Minimaler periop. Hämoglobin- Wert	5- Jahres- OS	10-Jahres- OS
< 11mg/dl	91,8%	91,8%
≥ 11mg/dl	93,3%	74,7%

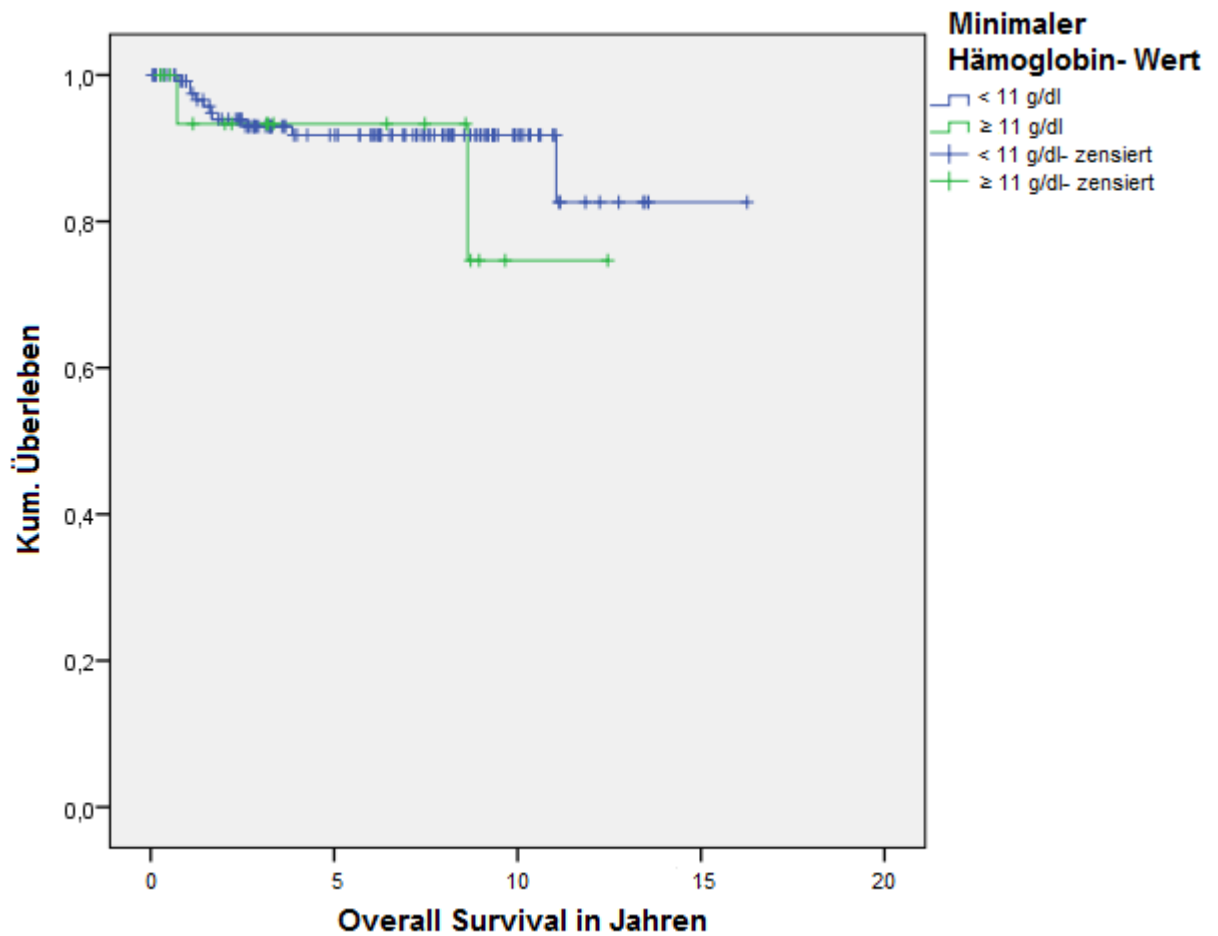


Abbildung 25: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom minimalen perioperativen Hämoglobin- Wert

Tabelle 26: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert (n= 142)

Thrombozyten- Aufnahmewert	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
< 250 G/l	86,3%	86,3%
> 250 G/l	85,8%	83,2%

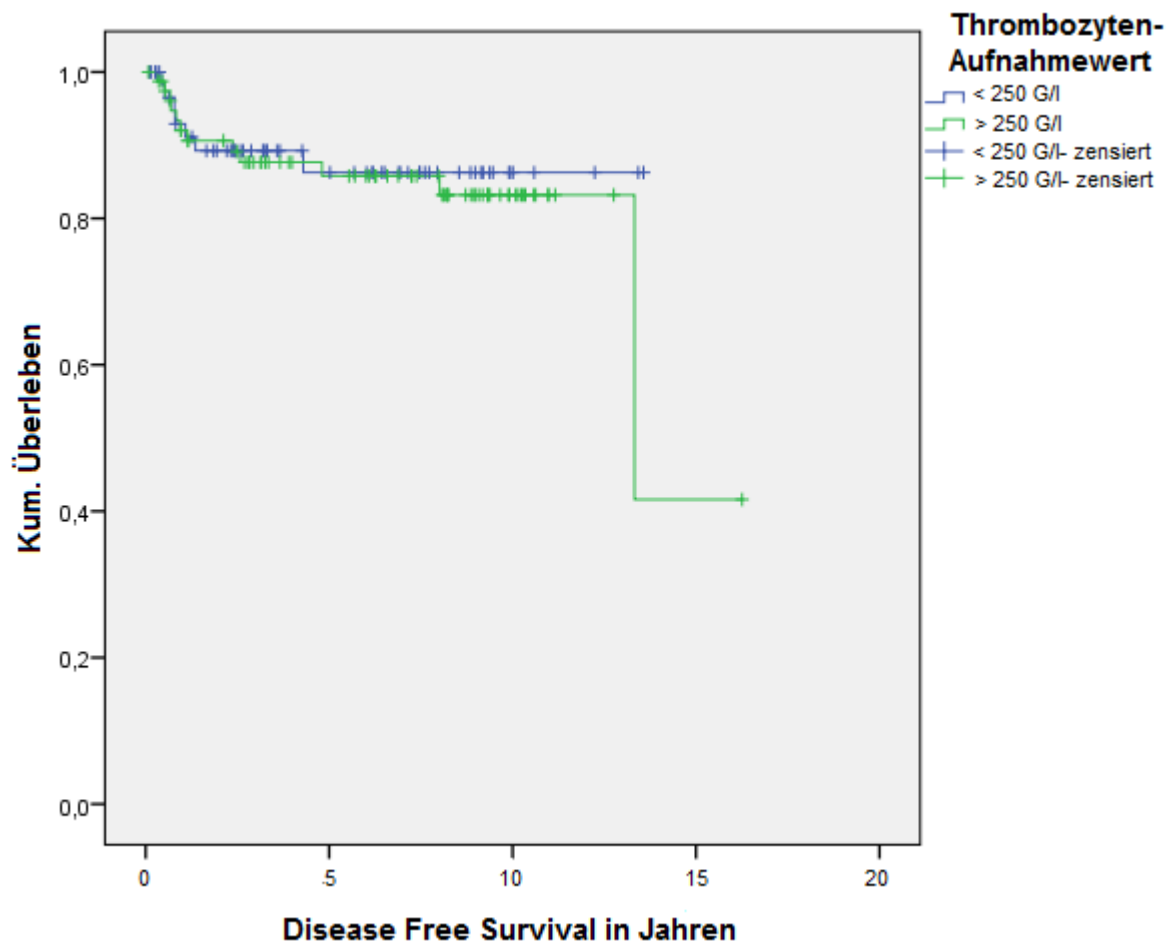


Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert

Tabelle 27: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert (n= 142)

Thrombozyten- Aufnahmewert	5- Jahres- OS	10- Jahres- DFS
< 250 G/l	92,6%	92,6%
> 250 G/l	92,8%	89,5%

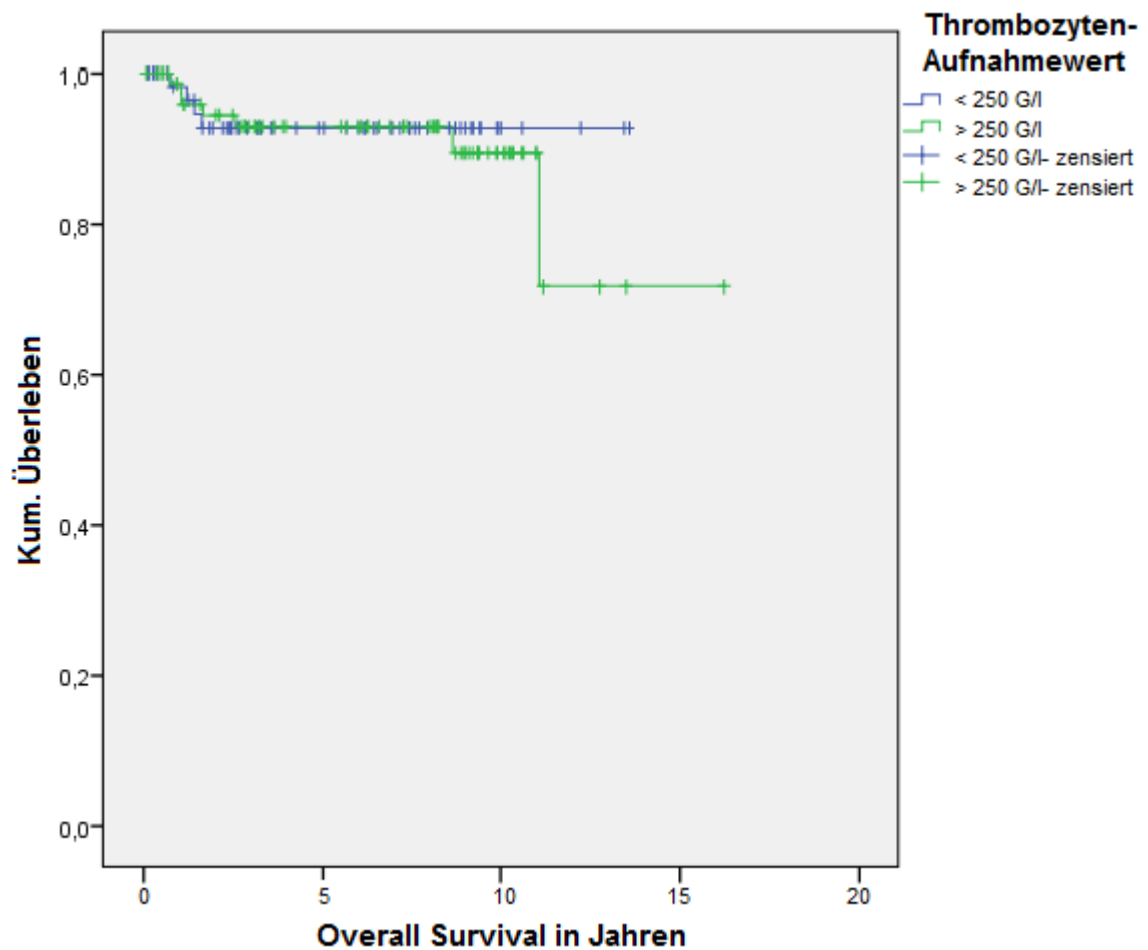


Abbildung 27: Gesamt- Überlebenskurven in Bezug auf den Thrombozyten- Aufnahmewert

Wie in Abbildung 26 und 27 dargestellt, konnten in Abhängigkeit vom Thrombozyten- Aufnahmewert keine signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens ($p= 0,655$) und des Gesamtüberlebens ($p= 0,719$) gezeigt werden.

Auch die Anzahl der perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate wirkte sich nicht wesentlich auf das rezidivfreie Überleben ($p= 0,189$) und das Gesamtüberleben ($p= 0,924$) aus, siehe Abbildung 28 und Abbildung 29.

Tabelle 28: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (n= 152)

Periop. verabreichte Erythrozytenkonzentrate	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
≤ 2 Erythrozytenkonzentrate	80,6%	80,6%
> 2 Erythrozytenkonzentrate	88,5%	86,2%

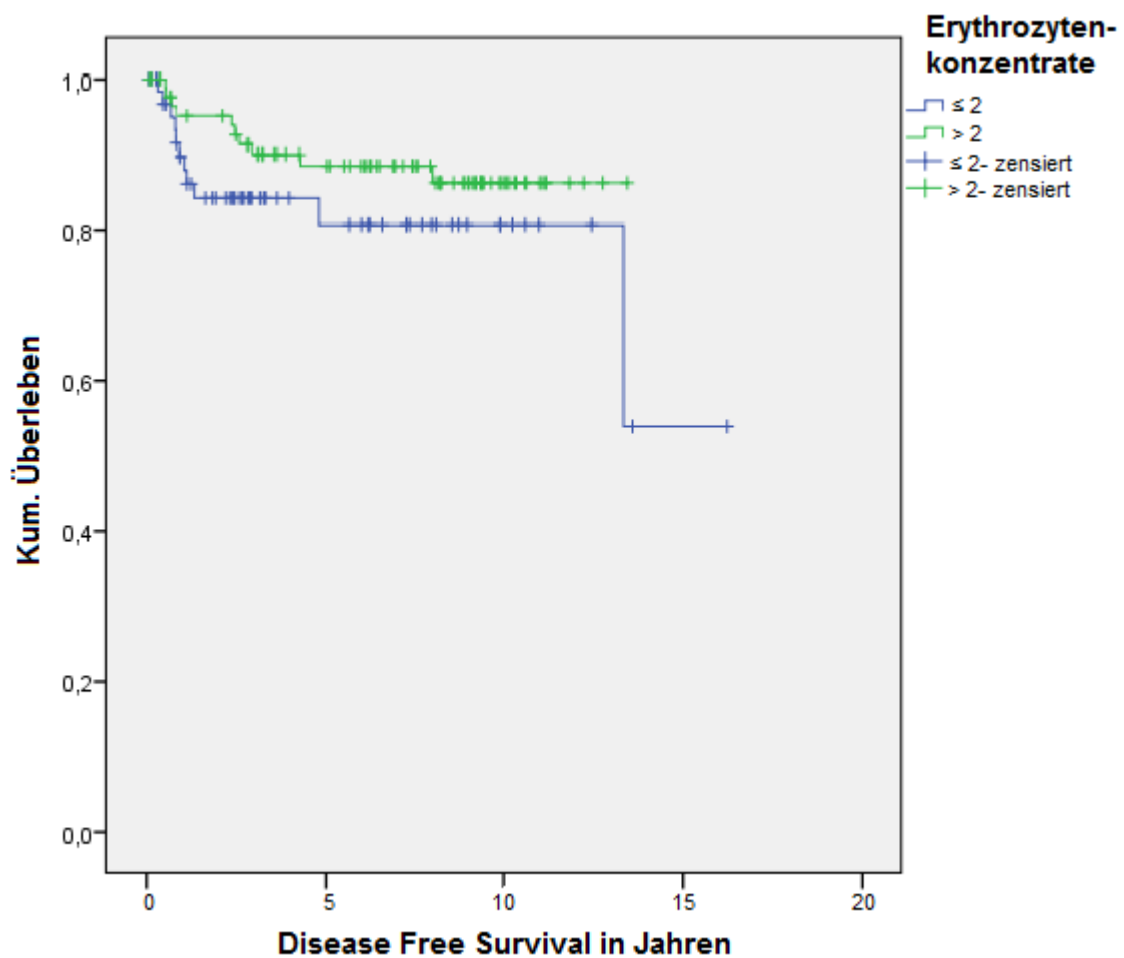


Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate

Tabelle 29: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Bezug auf die perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate (n= 152)

Periop. verabreichte Erythrozytenkonzentrate	5- Jahres- OS	10- Jahres OS
≤ 2 Erythrozytenkonzentrate	92,6%	92,6%
> 2 Erythrozytenkonzentrate	91,0%	88,3%

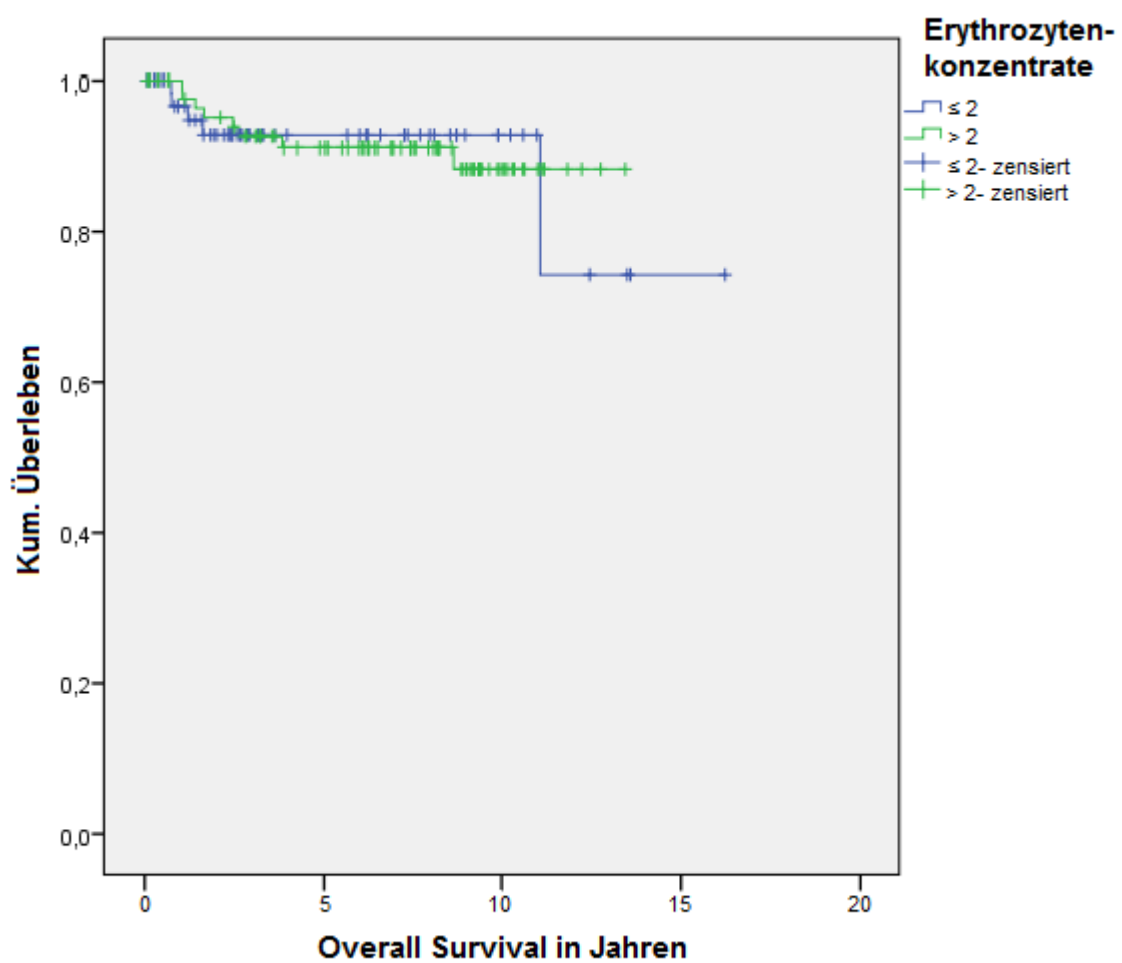


Abbildung 29: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit von den perioperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate

Tabelle 30: Rezidivfreies 5- bzw. 10- Jahres Überleben (DFS) in Abhängigkeit vom Alter (n= 156)

Alter	5- Jahres- DFS	10- Jahres- DFS
< 65 Jahre	86,6%	85,0%
≥ 65 Jahre*	50,0%	-

* nur 4 Patientinnen;

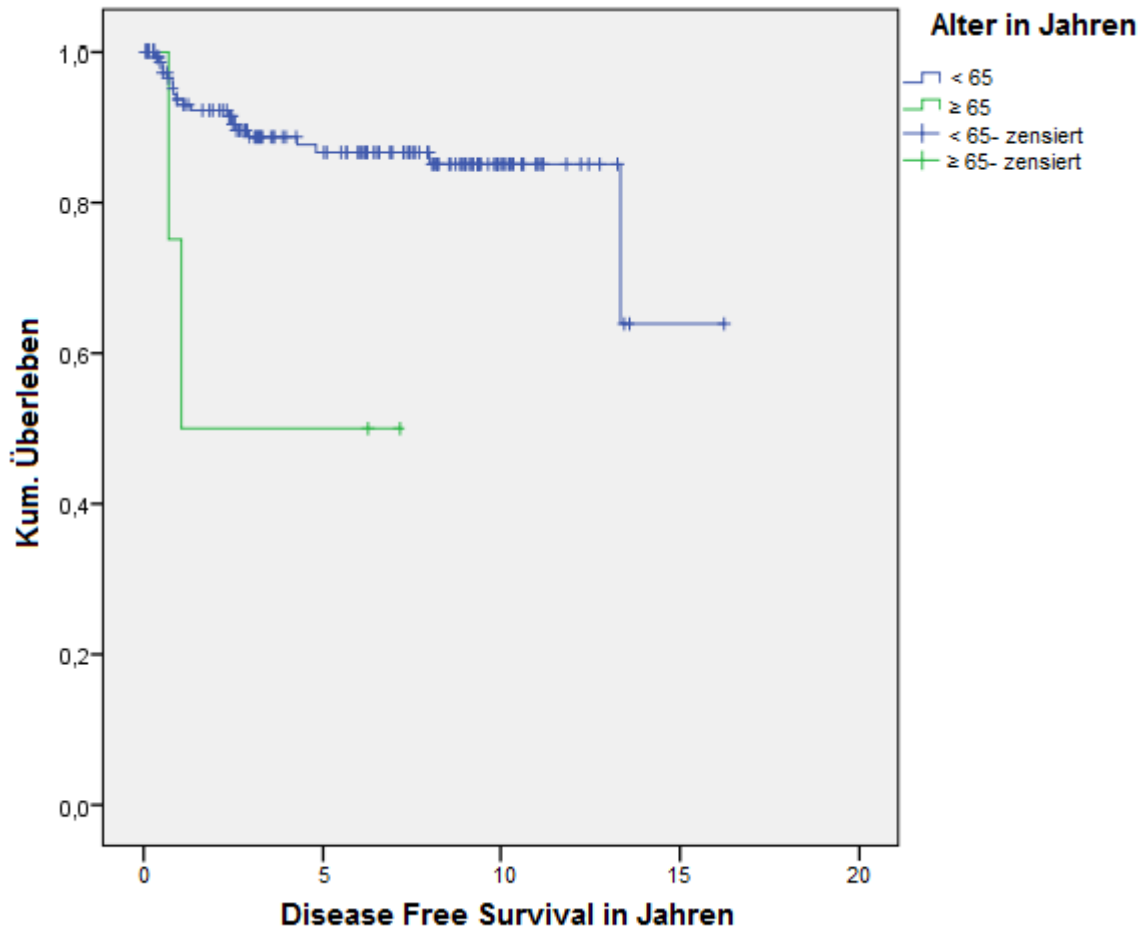


Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Tabelle 31: 5- bzw. 10- Jahres- Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Alter (n= 156)

Alter	5- Jahres- OS	10- Jahres- OS
< 65	92,0%	90,1%
≥ 65 *	66,7%	-

* nur 4 Patientinnen;

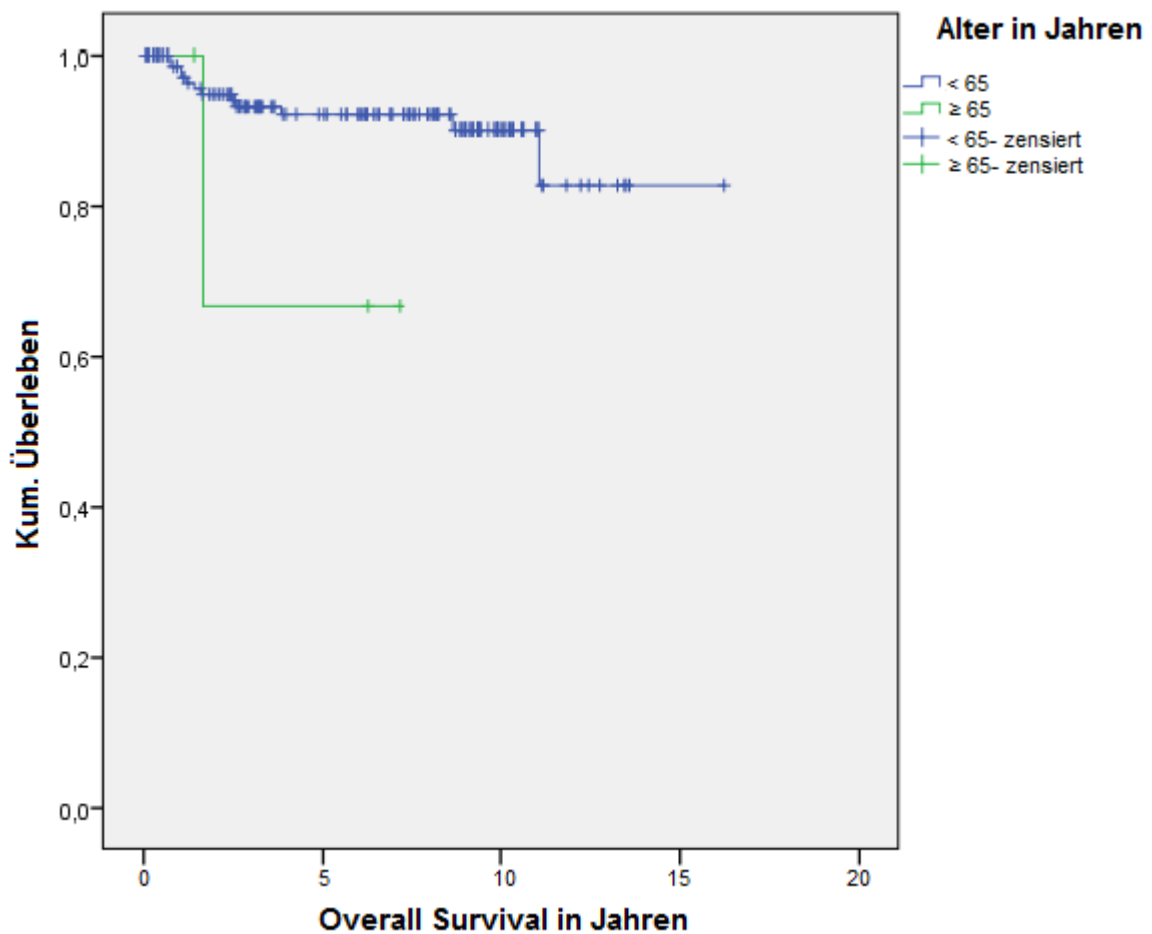


Abbildung 31: Gesamt- Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Alter

Die Auswertung ergab, dass Patientinnen ≥ 65 Jahre ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben ($p= 0,016$) aufweisen als jene < 65 Jahre, siehe Abbildung 30. Dennoch ist dieses Ergebnis kritisch zu bewerten, da die Fallzahl der ≥ 65 -Jährigen bei nur vier lag. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens fand sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,160$; Abbildung 31).

4 Diskussion

In unserer retrospektiven Studie fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der maximalen klinischen TumorgroÙe und dem parametranem Befall ($p=0,024$; Abb.2). Mit zunehmender TumorgroÙe stieg das Risiko für einen parametranen Befall. Die geringste klinische TumorgroÙe, bei der ein parametraner Befall beobachtet wurde, lag bei 1,0 cm. Somit kann man davon ausgehen, dass das Risiko für einen parametranen Befall bei einem sehr kleinen Zervixkarzinom $< 1\text{cm}$ äußerst gering ist. Ein Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und dem parametranem Befall wurde auch in der Literatur häufig beschrieben (29-32). Demnach zeigten Winter et al. eine Zunahme des parametranen Befalls von 6,7% auf 33%, wenn das Tumolvolumen von $< 5\text{ml}$ auf $> 20\text{ml}$ anstieg (29). Billingsley et al. berichteten lediglich über einen Fall im FIGO-Stadium Ia2 ($\leq 7,0$ mm horizontale Ausdehnung; Stromainvasion 3,1-5,0 mm), in dem ein parametraner Befall auch beim kleinen Zervixkarzinom auftrat (33).

Mit zunehmender TumorgroÙe stieg auch das Risiko für einen Befall der pelvinen Lymphknoten. Nur 27,9% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten wiesen eine TumorgroÙe von $\leq 2\text{cm}$ auf. Dagegen wiesen 72,1% der Patientinnen mit positiven pelvinen Lymphknoten eine TumorgroÙe von $> 2\text{cm}$ auf. Unter einer klinischen TumorgroÙe von 0,9 cm gab es keine Patientin mit pelvinen Lymphknotenbefall (Abb.3). Der Zusammenhang zwischen maximaler klinischer TumorgroÙe und dem pelvinen Lymphknotenstatus war in der vorliegenden Arbeit signifikant ($p=0,007$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Studien aus der Literatur, wo eine Zunahme von Lymphknotenmetastasen bei steigender TumorgroÙe beschrieben wurde (34-37). Außerdem wurde von Benedetti-Panici et al. ein Zusammenhang zwischen dem parametranem Befall und der pelvinen Lymphknotenmetastasierung beobachtet. Entsprechend dieser Studie wurden bei allen Patientinnen mit parametranem Befall auch pelvine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen (22).

Bezüglich des Vergleichs zwischen histologischer TumorgroÙe und maximaler klinischer TumorgroÙe zeigte sich die klinisch geschätzte TumorgroÙe im Trend etwas größer als jene basierend auf der endgültigen Histologie (Abb.4, Abb.5). Diese (größere) Einschätzung könnte auf das begleitende Ödem des

Tumors *in vivo* zurückgeführt werden, da jede Fixierung eines histologischen Präparats auch zu dessen Schrumpfung führt.

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen maximaler klinischer Tumorgröße und dem Aufnahmewert des Hämoglobins identifizieren ($p= 0,791$; Abb.6). Demgegenüber wurde bei größeren Zervixkarzinomen und primärer Radiotherapie eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und Hämoglobin beobachtet. Nach Kapp et al. bestimmt der Hämoglobin- Wert neben der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus während Radio-/Chemotherapie die Prognose. Dabei zeigte sich ein therapeutischer Nutzen bei Patientinnen mit korrigiertem Hämoglobin-Wert (38).

In weiteren retrospektiven Analysen wurde der Einfluss von Tumorgröße, parametranem Befall und Korpus-Befall, Differenzierungsgrad, prä-/perioperativem Hämoglobinwert, Aufnahmewert der Thrombozyten und die Notwendigkeit der perioperativen Gabe von Erythrozyten untersucht.

Hinsichtlich Tumorgröße und rezidivfreiem Überleben gab es signifikante Unterschiede in unserem operierten Patientinnenkollektiv ($p= 0,012$; Abb.8). Burghardt et al. beschrieben die Tumorgröße als wichtigstes prognostisches Kriterium (39). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine Korrelation zwischen dem rezidivfreien Überleben und der Tumorgröße (40).

Das rezidivfreie Überleben wurde durch histologisch nachgewiesenen parametranen Befall signifikant negativ beeinflusst ($p= 0,001$; Abb.10). Bei negativem Parametrium ergab der Log Rank Test ein signifikant besseres Gesamtüberleben ($p= 0,048$; Abb.11) als bei tumorösem parametranem Befall. Dazu konnten wir eine vergleichbare Studie finden, in welcher der parametranen Befall mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs einhergeht. Demnach stellt der parametranen Befall einen starken Prädiktor für ein schlechteres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben dar (41).

Bei gut differenzierten Karzinomen (G1) wurde gegenüber schlechter differenzierten Karzinomen (G2/G3) ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben beobachtet ($p= 0,044$; Abb.16). In einer Arbeit von Delgado et al. korrelierte das rezidivfreie Überleben mit den Differenzierungsgraden (40).

Patientinnen mit einem histologischen Korpusbefall wiesen ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben ($p= 0,036$; Abb.18) auf als jene Patientinnen

ohne histologischen Korpusbefall. Ein solcher Zusammenhang zeigte sich auch beim Gesamtüberleben ($p= 0,001$; Abb.19).

In der Literatur wurde ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang des Korpusbefalls mit dem Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überlebens beschrieben (42).

Es zeigte sich weder für den prä-/perioperativen Hämoglobinwert (Abb.24, Abb.25), die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (Abb.26, Abb.27), noch für die präoperative Thrombozytenzahl (Abb.28, Abb.29) ein Zusammenhang mit dem rezidivfreien Überleben oder Gesamtüberleben.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patientinnen, die eine primäre Radiotherapie erhielten, eine Korrelation zwischen Hämoglobinwert und Prognose (38).

Patientinnen mit einem Alter ≥ 65 Jahre wiesen in unserer Arbeit ein signifikant schlechteres rezidivfreies Überleben auf ($p= 0,016$; Abb.30). Dies ist auch aus vielen anderen Studien beim Zervixkarzinom bekannt. Unter anderem zeigten Federico et al. bei einer Diagnosestellung ab dem 65. Lebensjahr ein suboptimales Zervix- Screening und ein schlechteres Überleben (43).

Zusammenfassend fand sich bei der vorliegenden retrospektiven Analyse von Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom im FIGO- Stadium Ia1-Ib2 v.a. ein signifikanter Zusammenhang zwischen klinischer Tumorgröße und parametranem Befall bzw. dem Befall von pelvinen Lymphknoten. Die klinische Einschätzung der Tumorgröße beim Zervixkarzinom war in der Regel größer als die endgültige Tumorausdehnung in der Histologie. Ab einer Tumorgröße von 1,0 cm ist mit parametranem Tumorbefall zu rechnen. Unter einer klinischen Tumorgröße von 0,9 cm gab es keine Patientin mit pelvinen Lymphknotenbefall. Somit können die vorgelegten Ergebnisse dazu beitragen, bei Patientinnen mit kleinem Zervixkarzinom die operative Radikalität bezüglich Parametrienresektion und Ausmaß der pelvinen Lymphadenektomie zu individualisieren.

Literaturverzeichnis

- (1) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyer Anatomie des Menschen. 17., völlig überarbeitete Auflage ed. Berlin-New York: de Gruyter; 2003.
- (2) Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas Anatomie Innere Organe. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2005.
- (3) Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus Innere Organe. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart-New York: Thieme; 2005,2009.
- (4) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
- (5) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2009.
- (6) Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
- (7) Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A. Frauenheilkunde. 3., völlig überarbeitete Auflage ed. München-Jena: Urban und Fischer; 2005.
- (8) Böcker W, Denk H, Heitz P. Pathologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed. München-Jena: Urban und Fischer; 2008.
- (9) Katanyoo K, Sanguanrungrasirikul S, Manusirivithaya S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2012 May;125(2):292-296.
- (10) Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. Gynecol Oncol 2012 May;125(2):287-291.
- (11) Benedet J, Pecorelli S, Hacker N, Ngan H. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers. Int J Gynecology and Obstetrics 2000(70):207-312.
- (12) Chen C, Yang Z, Li Z, Li L. Accuracy of several cervical screening strategies for early detection of cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2012 Jul;22(6):908-921.
- (13) Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007 Oct 18;357(16):1579-1588.

- (14) Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012 Jun 19;156(12):880-91, W312.
- (15) Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Dec;197(6):678.e1-678.e7.
- (16) Puente R, Guzman S, Israel E, Poblete MT. Do the pelvic lymph nodes predict the parametrial status in cervical cancer stages IB-IIA? *Int J Gynecol Cancer* 2004 Sep-Oct;14(5):832-840.
- (17) Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol* 2006 Oct;103(1):53-57.
- (18) Porika M, Vemunoori AK, Tippani R, Mohammad A, Bollam SR, Abbagani S. Squamous cell carcinoma antigen and cancer antigen 125 in southern Indian cervical cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(6):1745-1747.
- (19) Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO Stage IA and Small (≤ 2 cm) IB1 Cervical Adenocarcinomas Have a Good Prognosis and Warrant Less Radical Surgery? *Int J Gynecol Cancer* 2012 Feb;22(2):291-295.
- (20) Memarzadeh S, Natarajan S, Dandade DP, Ostrzega N, Saber PA, Busuttill A, et al. Lymphovascular and perineural invasion in the parametria: a prognostic factor for early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003 Sep;102(3):612-619.
- (21) Chang S, Bristow R, Kong T, Paek J, Ryu H, DiSaia P. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 MAR;125:S48-S49.
- (22) Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer* 2000 May 15;88(10):2267-2274.
- (23) Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 Nov;90(11):1200-1209.
- (24) Mejia-Gomez J, Feigenberg T, Arbel-Alon S, Kogan L, Benshushan A. Radical trachelectomy: a fertility-sparing option for early invasive cervical cancer. *Isr Med Assoc J* 2012 May;14(5):324-328.
- (25) Palaia I, Musella A, Bellati F, Marchetti C, Di Donato V, Perniola G, et al. Simple extrafascial trachelectomy and pelvic bilateral lymphadenectomy in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 Jul;126(1):78-81.

- (26) Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, Ratnavelu N, Cross P, Chattopadhyay S, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: Is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012 Jul;126(1):73-77.
- (27) Azad SK, Choudhary V. Treatment results of radical radiotherapy of carcinoma uterine cervix using external beam radiotherapy and high dose rate intracavitary radiotherapy. *J Cancer Res Ther* 2010 Oct-Dec;6(4):482-486.
- (28) Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001 Jun 15;91(12):2214-2221.
- (29) Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2002 Feb;84(2):252-257.
- (30) Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002 Jan;84(1):145-149.
- (31) Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009 Jul;114(1):93-99.
- (32) Gemer O, Eitan R, Gdalevich M, Mamanov A, Piura B, Rabinovich A, et al. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. *Eur J Surg Oncol* 2013 Jan;39(1):76-80.
- (33) Billingsley CC, Kohler MF, Creasman WT, Madory JE, Young JL. A case of parametrial lymph node involvement in stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix treated with radical hysterectomy and a review of the literature: a case report. *J Low Genit Tract Dis* 2012 Apr;16(2):145-148.
- (34) Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Apr;156(4):988-996.
- (35) Hernandez E, De La Mota J, Thomas MB, Huang Y, Gaughan JP, Wang F. Surgical-pathologic risk factors and immunohistochemical markers of pelvic lymph node metastasis in stage IB1 cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2011 Oct;15(4):303-308.
- (36) Girardi F, Haas J. The importance of the histologic processing of pelvic lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993 Jan;3(1):12-17.
- (37) Kato H, Todo Y, Suzuki Y, Ohba Y, Minobe S, Okamoto K, et al. Re-consideration of lymphadenectomy for stage Ib1 cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2012 Feb;38(2):420-426.

- (38) Kapp KS, Poschauko J, Geyer E, Berghold A, Oechs AC, Petru E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Sep 1;54(1):58-66.
- (39) Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Objective results of the operative treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988 Dec;2(4):987-995.
- (40) Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990 Sep;38(3):352-357.
- (41) Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007 Sep 15;110(6):1281-1286.
- (42) Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006 Mar-Apr;16(2):623-630.
- (43) Federico C, Alleyn J, Dola C, Tafti S, Galandak J, Jacob C, et al. Relationship among age, race, medical funding, and cervical cancer survival. *J Natl Med Assoc* 2010 Mar;102(3):199-205.