

**Diplomarbeit**

**Entwicklung der Diagnostik und Therapie des  
Zervixkarzinoms**

eingereicht von

**Maria Hemma Pauer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gynäkologie**

unter der Anleitung von

Betreuerin Ass.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Gerda Trutnovsky

Betreuerin FA Dr. Taja Bracic

Graz, 08.04.2023

## **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 08.04.2023

Maria Hemma Pauer eh.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt, motiviert und begleitet haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Ass.-Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in Gerda Trutnovsky für die wertvolle und gute Betreuung meiner Arbeit. Danke für Ihre Unterstützung, Ihre verlässliche Hilfe und konstruktiven Ratschläge. Danke auch an FA Dr. Taja Bracic für die sorgfältige Betreuung meiner Arbeit.

Ein unendlich großes Dankeschön an meine Familie und meinen Freund. Danke Mama und Papa, dass ihr mir mein Studium ermöglicht habt und mich in all meinen Wünschen und Träumen unterstützt. Danke, dass ihr immer für mich da seid und mit mir die schönen und auch die schwierigen Momente teilt. Tausend Dank an meine Schwestern Theresa, Julia, Magdalena und Sophia. Ohne euch hätte die Studienzeit nur halb so viel Spaß gemacht. Danke Lukas, dass du mich während meines Studiums immer unterstützt und mir Rückhalt gegeben hast.

Ich möchte mich auch bei meinen beiden Korrekturlesern bedanken. Danke Papa und Sophia für eure große Hilfe und eure Geduld. Ihr habt meiner Arbeit den richtigen grammatikalischen und stilistischen Schliff gegeben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken. Danke für die schöne gemeinsame Studienzeit, die vielen Spieleabende, Skitouren und Wanderwochenenden.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Glossar und Abkürzungen .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vi
Tabellenverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Epidemiologie .....	5
1.2 Ätiologie .....	7
1.3 Pathologie .....	8
1.3.1 Histopathologie.....	11
1.3.2 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms.....	12
1.3.3 Tumorausbreitung.....	14
1.4 Klinik .....	14
1.5 HPV-Impfung .....	15
1.6 Diagnostik.....	16
1.6.1 Sekundäre Prävention .....	18
1.6.2 Zytologie.....	18
1.6.3 HPV-Test.....	19
1.7 Therapie .....	21
1.7.1 Operative Therapie .....	22
1.7.2 Radiochemotherapie .....	23
1.7.3 Stadiengerechte Primärtherapie .....	24
1.7.4 Neoadjuvante Therapie.....	27
1.7.5 Adjuvante Therapie .....	28
1.7.6 Therapiefortschritte .....	29
1.7.7 Behandlung Lokalrezidive & Metastasen.....	31
2 Material und Methoden .....	32
2.1 Zielsetzung und Fragestellung .....	32
2.2 Literaturrecherche .....	32

2.3	Patientinnenkollektiv und Studiendesign.....	32
2.4	Datenerhebung .....	33
2.5	Erhobene Variablen .....	34
2.6	Statistische Auswertung der Daten .....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Erkrankungsalter und Betreuungsdauer .....	36
3.2	Diagnostik.....	37
3.2.1	Tumorstadium.....	37
3.2.2	HPV-Status .....	38
3.2.3	Lymphknoten-Status.....	38
3.3	Therapie .....	39
3.3.1	Neoadjuvante & adjuvante Therapie .....	45
3.4	Rezidiventwicklung .....	45
4	Diskussion .....	48
4.1	Erkrankungsalter und Inzidenz .....	48
4.2	Diagnostik.....	48
4.3	Art der Primärtherapie .....	49
4.4	Neoadjuvante & Adjuvante Therapie .....	51
4.5	Rezidiventwicklung .....	52
4.6	Limitationen.....	53
4.7	Schlussfolgerung.....	54
	Literaturverzeichnis .....	56

## Glossar und Abkürzungen

HPV	Humanes Papillomavirus
Univ. Klinik	Universitätsklinik
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung
ASIR	altersstandardisierte Inzidenzrate
ASMR	altersstandardisierte Mortalitätsrate
STIKO	Ständige Impfkommision am Robert-Koch-Institut
z.B.	zum Beispiel
bzw.	beziehungsweise
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
AIS	Adenocarcinoma in Situ
WHO	Weltgesundheitsorganisation
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
mm	Millimeter
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
TNM	Tumor, Nodes (Lymphknoten), Metastasen
MRT	Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie
PAP	Papanicolaou
Ggf.	gegebenenfalls
USPSTF	United States Preventive Services Taskforce
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
PET	Positronen-Emissionen-Tomografie
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
i.v.	intravenös
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
PD-L1	programmed death-ligand 1
VEGF	vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor
LK	Lymphknoten
SD	Standardabweichung
MED	Median
Abb.	Abbildung

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Inzidenz der Präkanzerosen nach negativem Screening im zeitlichen Verlauf Quelle: Eigene Darstellung nach (97) .....	20
Abbildung 2 Operationsmöglichkeiten und -techniken Quelle: Eigene Darstellung nach (1) .....	22
Abbildung 3 Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Tumorstadium Quelle: Eigene Darstellung nach (40,51) .....	26
Abbildung 4 Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung .....	36
Abbildung 5 Verteilung des Erkrankungsalters.....	37
Abbildung 6 Art der Primärtherapie.....	40
Abbildung 7 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium.....	41
Abbildung 8 Art der operativen Therapie oder Radio(chemo)therapie.....	42
Abbildung 9 Art der Operation in Abhängigkeit vom Tumorstadium .....	42
Abbildung 10 Art der Radiochemotherapie beider Zeiträume .....	44
Abbildung 11 Palliative Therapie beider Zeiträume .....	44
Abbildung 12 Rezidive in Zusammenhang mit den FIGO-Stadien beider Zeiträume .....	47
Abbildung 13 Rezidiventwicklung in beiden Zeiträumen.....	47

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 PAP-Abstrich und HPV-Infektion.....	10
Tabelle 2:Klassifikation des Zervixkarzinoms nach TNM und FIGO Quelle: Eigene Darstellung nach (23–25) .....	13
Tabelle 3 Parameter für die Datenanalyse.....	34
Tabelle 4 Tumorstadium bei Erstdiagnose .....	38

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

Das Zervixkarzinom, welches fast ausschließlich durch eine persistierende Infektion mit dem HP-Virus entsteht, ist weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau. Eine adäquate Prävention, Diagnostik und Früherkennung sind für die Senkung der Inzidenz- und Mortalitätsraten entscheidend. Ziel dieser Arbeit ist es den aktuellen Wissensstand in der Prävention, der Diagnostik und der Therapie zusammenzufassen. Anhand retrospektiver klinischer Daten sollen die Entwicklungen in Prävention, Diagnostik und Therapie analysiert und dokumentiert werden.

## **Material und Methoden**

In einer retrospektiven Analyse wurden Daten von Patientinnen des Universitätsklinikums Graz, die in den Zeiträumen 2005-2007 und 2015-2017 an einem Zervixkarzinom erkrankten, analysiert. Im Rahmen der Datenerhebung wurden Diagnose-, Behandlungs- und Follow-Up-Daten von allen Patientinnen, die in diesen Zeiträumen an der Univ. Klinik behandelt wurden, mittels dem openMEDOCS-System untersucht. Nach Ordnung und Codierung der Daten mittels Microsoft Excel, wurde die statistische Auswertung mit dem Programm IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Es wurden insgesamt Daten von 139 Patientinnen untersucht. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag in Periode 1 bei 56 und in Periode 2 bei 51 Jahren. 19,1% der Patientinnen in Periode 1 und 39,4% der Patientinnen in Periode 2 unterzogen sich regelmäßig einer Vorsorgeuntersuchung. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag in beiden Perioden am häufigsten das FIGO-Stadium Ib1 (27,9% bzw. 31%) vor. In Periode 1 wurden 59,9% und in Periode 2 49,4% der Karzinome ab dem FIGO-Stadium IIa diagnostiziert. In Periode 1 konnten bei 84% der Patientinnen keine Angaben zum HPV-Status erhoben werden, während von den getesteten Patientinnen 73% positiv auf das HPV-Typ 16- getestet

wurden. In Periode 2 lagen bei 57,7% der Daten keine Angaben zum HPV-Status vor und 86,6% der getesteten Patientinnen konnten positiv auf HPV-Typ 16 getestet werden. In Periode 1 wurden 51,5% der Patientinnen primär operativ und 44,1% primär radiochemotherapeutisch behandelt. In Periode 2 überwog die primäre Radiochemotherapie mit 49,3% der Behandlungen gegenüber der primären Operation mit 47,9%. Im Rahmen der operativen Versorgung wurden die Patientinnen in beiden Zeiträumen am häufigsten mit einer Wertheim-Meigs-Operation behandelt (Periode 1: 45,6% und Periode 2: 45,1%). Im Gegensatz dazu wurden bei der Radio(chemo)therapie in beiden Perioden die meisten Patientinnen mit einer simultanen Radiochemotherapie behandelt (30,9% in Periode 1 und 33,8% in Periode 2). Insgesamt entwickelten in Periode 1 22,1% der Patientinnen im weiteren Verlauf ein Rezidiv und 29,4% der Patientinnen verstarben an den Folgen der Erkrankung. In Periode 2 traten bei 18,3% der Patientinnen Rezidive auf und insgesamt 21,1% der Patientinnen verstarben an der Erkrankung. Die 3-Jahres-Mortalitätsrate betrug in Periode 1 22% und in Periode 2 11,2% der Patientinnen.

### **Schlussfolgerung**

Die Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten ist für die fortlaufende Senkung der Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms entscheidend. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die HPV-Testung in der Prävention eine wichtige Rolle einnimmt. In frühen Erkrankungsstadien wird die primäre chirurgische Therapie bevorzugt, wohingegen in späteren Tumorstadien die Radiochemotherapie in den Vordergrund rückt. Die 3-Jahres-Mortalitätsrate konnte im Universitätsklinikum Graz im betrachteten Untersuchungszeitraum um 10,8% gesenkt werden. Zusätzlich wurden fortgeschrittene Tumorstadien ab dem Stadium IIa um 9,5% seltener diagnostiziert. Unter Anbetracht der vorliegenden Literatur und der retrospektiv erhobenen Daten wird deutlich, dass am Universitätsklinikum Graz in den Zeiträumen 2005-2007 und 2015-2017 gemäß der empfohlenen Therapieleitlinien therapiert wurde.

# **Abstract**

## **Introduction**

Cervical carcinoma, which results in almost all cases from a persistent HP virus infection, is the fourth most common cancer in women worldwide. Adequate early detection and diagnosis are crucial for reducing incidence and mortality rates. In recent years, intensive research has been conducted in the therapeutic field and current knowledge has been incorporated into recommendations of therapeutic methods. The aim of this paper is to summarize and analyse current knowledge in prevention, diagnostics and therapy and to compare it with the applied therapeutic and diagnostic methods at University hospital of Graz.

## **Methods**

In a retrospective analysis, data from patients of Universitätsklinikum Graz who developed cervical cancer in the periods 2005-2007 and 2015-2017 were analysed. Data collection, diagnostic, treatment, and follow-up data of 139 patients from the openMEDOCS system of Universitätsklinikum Graz were examined. After ordering and coding the data using Microsoft Excel, statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 26 program.

## **Results**

The average age of disease onset was 56 years in period 1 and 51 years in period 2. 19.1% of patients in period 1 and 39.4% of patients in period 2 underwent regular screening. At the time of diagnosis, FIGO stage Ib1 was most frequently present in both periods (27.9% and 31%, respectively). In period 1, 59.9% of carcinomas and in period 2 49.4% were diagnosed from FIGO stage IIa. In period 1, HPV status information could not be obtained in 83% of patients, while 73% of the patients tested were positive for HPV type 16. In period 2, no information on HPV status was available in 57.7% of the data, whereas another 86.6% of the patients tested were positive for HPV type 16. In period 1, 51.5% of patients received primary surgery and 44.1% received primary radiochemotherapy. In period 2, primary radiochemotherapy predominated with 49.3% of treatments compared to primary surgery with 47.9%. Within surgical care, patients were most frequently treated with Wertheim-Meigs surgery in both periods (period 1: 45.6% and period 2: 45.1%). Regarding

radio(chemo)therapy, most patients were treated with simultaneous radiochemotherapy in both periods (30.9% in period 1 and 33.8% in period 2). Overall, in period 1, 22.1% of patients developed a recurrence in the further course and 29.4% of patients died as a result of the disease. In period 2, recurrences occurred in 18.3% of patients and a total of 21.1% of patients died as a result of the disease. The 3-year mortality rate was 22% in period 1 and 11,2% in period 2.

## **Conclusion**

Further advancement of diagnostic and therapeutic options is crucial for the ongoing reduction of cervical cancer incidence and mortality rates. The present work demonstrates that HPV testing has an important role in prevention. In early stages of disease, primary surgical therapy is preferred, whereas in later tumour stages, radiochemotherapy is emphasized. The 3-year mortality rate could be reduced by 10.8% over the years. In addition, advanced tumour stages from stage IIa onwards were diagnosed 9.5% less frequently. Available literature and the retrospectively collected data suggest that therapy was performed according to the recommended therapy guidelines at the University hospital of Graz in the periods 2005-2007 and 2015-2017.

# 1 Einleitung

Eine Infektion mit Hochrisiko-Typen des Humanen Papillomavirus (HPV) gilt als Voraussetzung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. Invasive Zervixkarzinome treten bei etwa 9 von 100.000 Frauen auf und werden im Durchschnitt im Alter von 55 Jahren diagnostiziert. In den Industrieländern konnten sowohl die Inzidenz als auch die Morbidität und Mortalität in den letzten 30 Jahren gesenkt werden, wobei festgestellt werden muss, dass in Bezug auf die letzteren zwei Parameter in den letzten 10 Jahren kein Rückgang mehr verzeichnet werden konnte (1). Zur Früherkennung und Diagnostik des Zervixkarzinoms wurde bisher hauptsächlich der zytologische Abstrich eingesetzt. Bei auffälligen Ergebnissen wird der Patientin eine weitere Abklärung empfohlen. Um Überdiagnostik zu verhindern, werden rezent modernere HPV-Testverfahren implementiert (2). Für die Prognose ist neben der Früherkennung auch eine stadiengerechte Therapie entscheidend. Je nach Stadium kann entweder eine primär abdominell operative Therapie oder eine primäre Radiochemotherapie zum Einsatz kommen. In den letzten Jahren wurde insbesondere der therapeutische Bereich intensiv weiterentwickelt und die Therapieempfehlungen dem aktuellen Wissensstand angepasst (1). Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, den aktuellen Wissensstand sowohl zur Therapie und Diagnostik als auch zur Prävention des Zervixkarzinoms zu analysieren und zusammenzufassen. Die Analyse der Daten von Patientinnen mit Zervixkarzinom an der Universitätsklinik Graz in den Zeiträumen 2005-2007 und 2015-2017 zeigt, welche therapeutischen und diagnostischen Verfahren im jeweiligen Zeitraum angewendet wurden. Es wird untersucht, inwieweit sich die Versorgung der Patientinnen im Laufe der Jahre verändert hat. Die erhobenen Parameter zeigen unterschiedliche Erfolgsraten der verschiedenen Therapien, das Erkrankungsalter sowie das vorliegende Tumorstadium bei der Erstdiagnose des Karzinoms auf. Im Folgenden wird der aktuelle Forschungsstand in den Bereichen Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie dargestellt. Anschließend werden sowohl diagnostische als auch therapeutische Methoden diskutiert.

Nach der Erläuterung der angewandten Methodik werden in Kapitel 3 die erhobenen Patientinnen-Daten dargestellt. Abschließend werden diese vor dem Hintergrund der zugrundeliegenden Theorien diskutiert.

## 1.1 Epidemiologie

Mit weltweit etwa 528.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist das Zervixkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen (1,2). Etwa 90 % der Fälle von

Gebärmutterhalskrebs und 90% der Todesfälle durch die Erkrankung treten in Entwicklungsländern auf (3,4). Diese Daten sind auf das Fehlen wirksamer Präventionsprogramme wie beispielsweise Screening- und HPV-Impfinitiativen zurückzuführen (4). Im Vergleich dazu konnten in den Industriestaaten durch die Einführung von Vorsorgeprogrammen, die Inzidenz und Mortalität in den letzten 30 Jahren mehr als halbiert werden (3). Nach Angaben der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) wurde die Erkrankung im Jahr 2018 bei etwa 33.000 Frauen in Europa diagnostiziert. Im selben Jahr starben 15.000 Frauen an der Krankheit. Allerdings variiert die Inzidenzrate innerhalb Europas stark. Es existiert ein deutliches Gefälle von Ost- nach Westeuropa. In Nord-, Süd- und Westeuropa liegt die altersstandardisierte Inzidenzrate (ASIR) unter 10:100.000 und die altersstandardisierte Mortalitätsrate (ASMR) bei 3:100.000. Im Vergleich dazu liegt die ASIR in Mittel- und Osteuropa bei 16:100.000 sowie die ASMR bei 6:100.000 (5).

In Deutschland konnte die Inzidenz durch das Screening mittels zytologischer Abstriche in den letzten 30 Jahren deutlich reduziert werden. Der Effekt der HPV-Impfung ist hier nicht berücksichtigt, da diese erst im Jahr 2007 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) in die allgemeine Impfpflicht aufgenommen wurde. In Zukunft wird die HPV-Impfung einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Inzidenz- und Mortalitätsraten leisten (1). Zum Vergleich: In Österreich erkrankten im Jahr 2019 sieben von 100.000 Frauen neu an Gebärmutterhalskrebs und drei von 100.000 starben daran. Sowohl die ASIR als auch die ASMR zeigen im letzten Jahrzehnt eine relativ stabile Entwicklung (6). So erkrankten zwischen 2005 bis 2007 in Österreich durchschnittlich 433 Frauen pro Jahr. Mit durchschnittlich 402 Neuerkrankungen pro Jahr zwischen 2015 und 2017 ist die Inzidenz nur geringfügig gesunken (7).

Im Gegensatz dazu nimmt die Inzidenz zervikaler Präkanzerosen deutlich zu (1). Dies kann durch eine erhöhte Exposition gegenüber onkogenen Humanen Papillomavirus-Typen, oder durch eine geringere Durchimpfungsrate insbesondere bei jungen Frauen erklärt werden (5). Laut der griechischen Studie Cervical cancer: screening, diagnosis and staging (2016) beeinflussen bestimmte sexuelle Verhaltensweisen wie zum Beispiel eine hohe Anzahl von sexuellen Partnern, ein frühes Alter beim ersten Geschlechtsverkehr oder die seltene Verwendung von Kondomen die Inzidenzrate (8). Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Veränderung der Altersverteilung in den letzten zwei Jahrzehnten wider. 2007 war das durchschnittliche Erkrankungsalter 43 Jahre (9). Wie die Daten aus der aktuellen S3-Leitlinie

Zervixkarzinom (2021) zeigen, liegt der derzeitige Altersgipfel zwischen 40 und 59 Jahren und das mittlere Erkrankungsalter beträgt nun 55 Jahre (1).

## **1.2 Ätiologie**

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist eine persistierende Infektion mit mindestens einem Hochrisiko-HPV-Typ (v.a. 16, 18, 45, 58, 33, 31, 35, 52, 59, 68, 51, 39, 73, 82, 70, 6, 56 und 66) (10). Der HPV-Typ 16 etwa ist für circa 55 bis 60 Prozent aller Gebärmutterhalskrebsfälle verantwortlich. An zweiter Stelle steht der HPV-Typ 18, der für 10 bis 15 Prozent der Fälle verantwortlich ist (11). Die genitalen HPV-Typen werden hauptsächlich durch sexuellen Kontakt übertragen.

Etwa 80 Prozent aller Frauen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit HPV. Die meisten Ansteckungen erfolgen zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr. Bei der Mehrzahl der Frauen verläuft die Infektion subklinisch und ist nach einem Jahr molekularbiologisch nicht mehr nachweisbar (12). Bei etwa 20 Prozent der Infizierten kommt es zu einer persistierenden Infektion, wobei nur 3 Prozent dieser Frauen ein Zervixkarzinom entwickeln (1,10). Zwischen der Erstinfektion und der Manifestation eines invasiven Karzinoms vergehen in der Regel mindestens 10 Jahre (12). Nicht alle Zervixkarzinome sind allerdings auf eine HPV-Infektion zurückzuführen. Weniger als ein Prozent der Plattenepithelkarzinome und weniger als zehn Prozent der Adenokarzinome sind auf andere Ursachen zurückzuführen (13).

Mittlerweile sind auch Cofaktoren in der Entstehung des Zervixkarzinoms bekannt, spielen aber nur eine untergeordnete Rolle. Sie erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit sexuell übertragbaren HPV-Viren oder hemmen die Immunantwort (3,14). Diese Cofaktoren lassen sich in nicht-genetische und genetische Faktoren unterteilen (1). Zu den nicht-genetischen Risikofaktoren zählen eine Immunsuppression (zum Beispiel nach Organtransplantation oder Immunschwächekrankheiten wie HIV), ein früher Beginn des Geschlechtsverkehrs, häufig wechselnde Sexualpartner sowie andere sexuell übertragbare Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Gonokokken, Chlamydien) in der Anamnese (5,12,14). Darüber hinaus wirken sich ein niedriger sozioökonomischer Status, eine hohe Geburtenzahl, eine schlechte Intimhygiene oder die orale Einnahme von Östrogen- und Gestagen-Präparaten über einen Zeitraum von fünf Jahren fördernd auf die Krebsentstehung aus (1). Ein weiterer nicht-genetischer Cofaktor ist der Nikotinabusus. Mehr als 15 konsumierte Zigaretten pro Tag erhöhen das Risiko deutlich (12). Eine Kohortenstudie mit mehr als 300.000 Frauen zeigt, dass bei HPV-positiven Frauen der Nikotinkonsum zu einem

doppelt so hohen Risiko für hochgradige Dysplasien und Karzinome führt. Umgekehrt ist bei einem Rauchstopp eine zweifache Risikoreduktion zu beobachten(5).

Während die nicht-genetischen Cofaktoren gut definiert und untersucht sind, ist die klinische Relevanz der genetischen Einflüsse noch nicht vollständig geklärt und daher Gegenstand aktueller Forschung und klinischer Studien (1). Im Rahmen dieser Arbeit werden diese genetischen Faktoren daher zwar erwähnt, aber nicht weiter detailliert ausgeführt.

Eine an Zitrusfrüchten und Gemüse reiche Ernährung hat nachweislich einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung des Zervixkarzinoms. Entscheidend ist dabei die Zufuhr der Vitamine E, C, und A1 (1). Je mehr Vitamine mit der Nahrung aufgenommen werden, desto höher ist der Schutzeffekt. Darüber hinaus zeigen Cortessis et al. (2017), dass bei Frauen, die mit einem Intrauterinpeessar verhüten, um etwa ein Drittel weniger invasive Zervixkarzinome auftreten (15). In der Analyse nicht berücksichtigte, aber limitierende Faktoren sind die Unterschiede zwischen verschiedenen IUD-Typen (hormonell vs. kupferhaltig), das Alter bei der Implantation und die Dauer der Anwendung des Pessars (15).

### **1.3 Pathologie**

Das Zervixkarzinom entwickelt sich über Jahre hinweg aus HPV-induzierten Läsionen. Für eine maligne Transformation der Zellen werden bestimmte Proteine (E6 und E7) benötigt, welche vor allem von den Hochrisiko-Typen 16 und 18 produziert werden (13,16). Protein E7 beeinflusst den Zellzyklus, indem es mit vielen anderen Proteinen – hauptsächlich mit dem Retinoblastomprotein - interagiert. Protein E6 hingegen bindet an p53 und verhindert so dessen Funktion (13).

Durch die HPV-Infektion kommt es zu Zellveränderung und Bildung von Krebsvorstufen (zervikalen Dysplasien). Es können sowohl das Plattenepithel als auch das Drüsengewebe betroffen sein (17). Die plattenepithelialen Vorstufen werden laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) in low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) und high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) eingeteilt. In der vor allem im deutschsprachigen Raum eingesetzten Bethesda-Klassifikation (Klassifikation zur Beurteilung zervikaler Zytologien) gibt es drei Schweregrade dieser zervikalen Dysplasien: die leichte zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad I (CIN I), die mittlere CIN II und die hochgradige CIN III, auch Carcinoma in situ (CIS) genannt. Die LSIL der WHO entspricht der CIN I und die HSIL fasst CIN2 und CIN3 zusammen. Im Drüsengewebe werden diese Krebsvorstufen als Adenocarcinoma in situ (AIS) bezeichnet (13,14,17). Das AIS ist durch

endozervikale Drüsen mit atypischem Epithel ohne invasives Wachstum gekennzeichnet (13).

Das Plattenepithelkarzinom entwickelt sich mit einer Latenzzeit von rund 7 -10 Jahren in einer zeitlichen Abfolge von CIN I zu CIN II und CIN III bis zum invasiven Karzinom. Während die leichte und mittlere Dysplasie eher als morphologisches Korrelat einer transienten HPV-Infektion gelten, spricht die schwere Dysplasie (CIN3) hingegen für eine Gewebstransformation, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr spontan zurückbildet und sich unbehandelt zu einem invasivem Karzinom entwickeln kann (14,17). *Tabelle 1* stellt die Nomenklatur der Zytologie dar und zeigt den Zusammenhang zwischen der HPV-Infektion und der korrelierenden Zytologie.

Tabelle 1 PAP-Abstrich und HPV-Infektion  
 Quelle: Eigene Darstellung nach (13,18)

PAP-Abstrich	Zytologie	HPV-Pathogenese
<b>PAP I</b>	Normales, altersentsprechendes Zellbild, vermehrte Entzündungszellen ohne Epithelalteration	<pre>                     graph TD                         A[Infestation] --&gt; B[Infektion]                         B --&gt; C[Elimination/Regression]                         B --&gt; D[====]                         D --&gt; E[Transformation?]                         E --&gt; F[====]                         F --&gt; G[Progression]                     </pre>
<b>PAP II</b>	Entzündliche, reaktiv/reparative oder degenerative Veränderungen, Hyper- und Parakeratose, atrophes Zellbild mit Zytolyse, altersentsprechendes Zellbild bei eingeschränkter Abstrichqualität	
<b>PAP III</b>	Stärker asugeprägte entzündlich-regenerative und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität → SIL oder invasives Karzinom nicht mehr ausschließbar	
<b>PAP IIID</b>	HPV-assoziierte Zellveränderungen, Zellen einer LSIL	
<b>PAP III G</b>	Atypische glanduläre Zellen, proliferativ, reaktiv; mit Verdacht auf neoplastische Veränderungen	
<b>PAP IV</b>	Zellen einer HSIL, Zellen eines AIS	
<b>PAP V</b>	Zellen eines (wahrscheinlich) invasiven Plattenepithelkarzinoms, Zellen eines Adenokarzinoms, Zellen anderer maligner Tumoren	

Pathologische Veränderung der Zervix uteri sind fast immer in der Transformationszone lokalisiert. Dies ist der Bereich, in dem das endozervikale Zylinderepithel (Drüsengewebe) und das ektozervikale unverhornte Plattenepithel aufeinandertreffen (9).

Die squamösen intraepithelialen Läsionen befinden sich in zwei Drittel der Fälle zumindest teilweise auf der Portio. Dadurch sind sie klinisch und kolposkopisch sichtbar (13). Postmenopausal kommt es zu einer Retraktion der Transformationszone in den Zervikalkanal, was dadurch die Früherkennung maligner Veränderungen erschwert. Peri- und postmenopausal entwickeln sich fast ausschließlich hochgradige squamöse Veränderungen (13).

### **1.3.1 Histopathologie**

Sobald die Basalmembran durchbrochen wird und eine Infiltration des subepithelialen Bindegewebes erfolgt, liegt definitionsgemäß ein invasives Zervixkarzinom vor (16). Rund 80 Prozent dieser invasiven Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die restlichen sind zumeist Adenokarzinome (17). Andere Tumorentitäten wie das adenosquamöse Karzinom, neuroendokrine (klein- und großzellige) Karzinome oder Sarkome sind selten (17,19).

#### **Plattenepithelkarzinom**

Das Plattenepithelkarzinom kann bei Frauen jeden Alters auftreten, kommt aber zunehmend bei jüngeren Frauen vor (20). Nach der WHO-Klassifikation können Plattenepithelkarzinome in keratinisierende oder nicht-keratinisierende großzellige Typen und nicht-keratinisierende kleinzellige Typen unterteilt werden. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten ist für alle histologischen Subtypen eine identische Prognose zu erwarten (20).

#### **Adenokarzinom**

Der Haupttyp des Adenokarzinoms ist das muzinöse endozervikale Adenokarzinom (20). Es ist meist mit dem HPV-Typ 18 assoziiert. Das Erscheinungsbild des Adenokarzinoms variiert aufgrund seiner unterschiedlichen Ausprägungen (19). Das Karzinom besteht aus runden, verzweigten oder papillären Drüsen, die die Zervixwand durchdringen (20). Es ist ein papillär wachsender Tumor, wobei etwa 80 Prozent der Adenokarzinome endozervikal liegen und gut differenziert sind, aber eine schlechte Prognose haben (19). Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom ist beim Adenokarzinom die Differenzierung zwischen einem invasivem Karzinom und einem AIS nicht leicht, da auch das AIS eine komplexe Architektur aufweist (19). In der WHO-Klassifikation wird das Adenokarzinom in muzinöse, seröse, klarzellige, mesonephritische und endometrioiden Subtypen unterteilt (20).

### 1.3.2 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

Die Einteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der zum Staging von Tumorerkrankungen verwendeten TNM-Klassifikation (1). Die Klassifikation bezieht sich auf die Tumorausbreitung, den Lymphknotenbefall sowie das Vorliegen von Fernmetastasen und basiert auf den Ergebnissen pathologischer Untersuchungen (21).

TNM-relevante Parameter sind:

- Perineuralscheideninfiltration (Pn)
- Lymphgefäßinfiltration (L-Kategorie)
- Invasion in Venen (V-Kategorie)
- Grading

Als alternative Klassifikationsmöglichkeit für das Zervixkarzinom wird die TNM-Klassifikation durch die Stadieneinteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) ergänzt, welche einer noch spezifischeren Einteilung gynäkologischer Tumoren dient (9,21). Sie war bis 2018 eine rein klinische Stadieneinteilung, die auf der klinischen Untersuchung der Patientinnen beruht und basiert auf dem gynäkologischen vaginalen und rektalen Tastbefund, der Spekulumuntersuchung und der Zervixkanalkürettage/Biopsie (12,22). Die FIGO führte die Klassifikation zu einem Zeitpunkt ein, als mehr als 85 Prozent der Zervixkarzinome in Entwicklungsländern diagnostiziert wurden. Aufgrund fehlender radiologischer und histologischer Ressourcen war daher eine rein klinische Klassifikation zielführend und wertvoll. Obwohl dies heute überholt ist, hält die FIGO formell an der klinischen Einteilung fest. Je nach Verfügbarkeit werden jedoch seit 2018 Biopsiebefunde oder radiologische Schnittbildverfahren in die Stadieneinteilung einbezogen (22).

*Tabelle 2* zeigt den Zusammenhang zwischen der TNM- und FIGO-Klassifikation und erläutert die pathologischen Veränderungen der jeweiligen Stadien. Darauf aufbauend wird für jede Patientin ein stadiengerechtes Therapieschema entwickelt.

Tabelle 2: Klassifikation des Zervixkarzinoms nach TNM und FIGO

Quelle: Eigene Darstellung nach (23–25)

<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>FIGO-Stadien</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
<b>TX</b>	-	Keine Beurteilung möglich
<b>0</b>	-	Kein Tumor nachweisbar
<b>Tis</b>	-	Carcinoma in situ, Adenocarcinoma in situ
<b>T1</b>	I	Auf Zervix begrenzter Tumor
<b>T1a</b>	IA	Mikroinvasiver Tumor
<b>Ta1a</b>	IA1	Stromainvasion $\leq 3$ mm tief
<b>T1a2</b>	IA2	Stromainvasion $> 3$ – $5$ mm tief
<b>T1b</b>	IB	Makroinvasiver Tumor oder mikroinvasive Läsion $> T1a2/FIGO IA2$
<b>T1b1</b>	IB1	Stromainvasion $\leq 2$ cm in größtem Durchmesser
<b>T1b2</b>	IB2	Stromainvasion $> 2$ cm und $\leq 4$ cm in größten Durchmesser
	IB3	Stromainvasion $> 4$ cm in größtem Durchmesser
<b>T2</b>	II	Tumor breitet sich über den Uterus hinaus aus, aber keine Infiltration von Beckenwand oder unterem Vaginaldrittel
<b>T2a</b>	IIA	Ausbreitung des Tumors in die Vagina, aber kein Parametriumbefall
<b>T2a1</b>	IIA1	Stromainvasion $\leq 4$ cm in größtem Durchmesser
<b>T2a2</b>	IIA2	Stromainvasion $> 4$ cm in größtem Durchmesser
<b>T2b</b>	IIB	Ausbreitung des Tumors in die Parametrien, aber kein Beckenwandbefall
<b>T3</b>	III	Tumor breitet sich bis in die Beckenwand bzw. das untere Vaginaldrittel aus oder verursacht Hydronephrose bzw. eine „stumme Niere“
<b>T3a</b>	IIIA	Ausbreitung des Tumors in die Vagina (unteres Drittel), aber kein Beckenwandbefall
<b>T3b</b>	IIIB	Ausbreitung des Tumors in die Beckenwand und/oder verursacht eine Hydronephrose bzw. eine stumme Niere
<b>pN1/pM1</b>	IIIC	Pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen (Tumorgöße und -ausbreitung nicht relevant)
<b>pN1</b>	IIIC1	Nur pelvine Lymphknotenmetastasen
<b>pM1</b>	IIIC2	Paraaortale Lymphknotenmetastasen
<b>T4</b>	IV	Tumor infiltriert Blase oder Rektum und/oder breitet sich über das kleine Becken hinaus aus
<b>T4</b>	IVA	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
<b>M1</b>	IVB	Fernmetastasen

Trotz dieser detaillierten Klassifikationen weichen das klinische Staging und die tatsächliche intraoperative Tumorausbreitung stark voneinander ab. Unterschiede von 24% im Stadium Ib und 67% im Stadium IVa unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen klinischen

Untersuchung (12). Um der Ungenauigkeit der FIGO-Stadieneinteilung entgegenzuwirken, empfiehlt die S3-Leitlinienkommission Zervixkarzinom den breiten Einsatz bildgebender Verfahren zur präoperativen Klassifizierung des Karzinoms (1). Neben einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens kann auch eine Computertomographie (CT) des Thorax, des Beckens und des Abdomens durchgeführt werden. Je nach Situation wird zusätzlich ein chirurgisches Staging zur Planung einer stadiengerechten Therapie eingesetzt (12).

### **1.3.3 Tumorausbreitung**

Die Karzinome können sich entweder exophytisch oder endophytisch mit stromaler Infiltration und geringem Oberflächenwachstum ausbreiten (19). Exophytisch wachsende Knoten, die in der klinischen Untersuchung makroskopisch sichtbar sind, werden in der FIGO-Klassifikation mindestens dem Stadium Ib zugeordnet (13). Alles unter dem Stadium Ib ist in der klinischen Untersuchung nicht sichtbar (13).

Typischerweise wächst der Tumor direkt infiltrativ in die umgebenden Strukturen (17). Zunächst wird die Vagina sowie die Parametrien infiltriert, in selteneren Fällen die Harnblase und das Rektum. Die Ausbreitung beschränkt sich vorerst auf das Becken, gefolgt von einer weiteren lymphogenen oder hämatogenen Streuung. Erste befallene Lymphknoten sind in der Regel die pelvinen und die paraaortalen Lymphknoten, wobei diese in genannter Reihenfolge befallen werden. Im weiteren Verlauf metastasiert der Tumor auch in die mediastinalen, inguinalen und supraclaviculären Lymphknoten (12).

Fernmetastasen entwickelt das Karzinom erst im fortgeschrittenen Stadium durch eine hämatogene Streuung. Am häufigsten treten Lungenmetastasen auf, gefolgt von Absiedelungen im Skelettsystem und der Leber. Eine lokale intraperitoneale Infiltration kann sowohl in frühen als auch in späten Krankheitsstadien auftreten (12).

## **1.4 Klinik**

Meist bleibt die Erkrankung in den frühen Stadien asymptomatisch und wird häufig erst im Rahmen einer Routineuntersuchung entdeckt (3). Die ersten Symptome sind unspezifisch und werden oft anderen gynäkologischen Erkrankungen zugeschrieben. Auch im fortgeschrittenen Stadium kann die Erkrankung fallweise asymptomatisch verlaufen (26). Symptomlos bleibt das Zervixkarzinom vor allem dann, wenn es unter einer intakten Portiooberfläche verborgen ist. Dieses intrazervikal wachsende Karzinom kann unter Umständen große Ausmaße erlangen, bevor erste Symptome auftreten. Häufig ist dies bei postmenopausalen Patientinnen der Fall (14). Wächst der Tumor an der Portiooberfläche,

kann sich das durch abnorme vaginale oder postkoitale Blutungen bemerkbar machen (14). Übelriechender zervikaler Fluor gehört ebenfalls zu den Symptomen der Erkrankung, tritt aber selten isoliert auf (3).

Erst die Ausbreitung auf umliegende Gewebestrukturen und Organe führt häufig zu deutlich wahrgenommenen Symptomen. Hämaturie, Harninkontinenz, Knochenschmerzen, Ödeme der unteren Extremitäten, Flankenschmerzen, Veränderungen der Blasen- und Stuhlgewohnheiten, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder Müdigkeit sind Hinweise auf ein weit fortgeschrittenes Karzinom (26). Ödeme der unteren Extremitäten, Ischiasbeschwerden und Flankenschmerzen weisen auf eine Infiltration der Beckenwand hin. Bei lokaler Infiltration des Mastdarmes oder der Harnblase kann es zur Fistelbildung mit daraus resultierendem Stuhl- oder Urinabgang durch die Scheide kommen (3).

### **1.5 HPV-Impfung**

Studien zeigen, dass die HPV-Impfung vor einer persistierenden HPV-Infektion und der Entstehung von Zervixkarzinomen und deren Vorstufen schützt (27). Bis 2017 wurde die HPV-Impfung bereits in 71 Ländern in das nationale Impfprogramm aufgenommen (28). Eine Vorreiterrolle nimmt Australien ein, wo der quadrivalente Impfstoff Gardasil bereits 2007 in das Impfprogramm eingeführt wurde (3). In Österreich ist die Impfung seit 2014 im öffentlich finanzierten Kinderimpfprogramm für Mädchen und Buben enthalten (29). Bis 2023 konnten Mädchen und Buben ab dem vollendeten 9. bis zum vollendeten 12. Lebensjahr kostenlos geimpft werden. Für Kinder ab zwölf Jahren war die Impfung bis zum vollendeten 15. Lebensjahr zu einem ermäßigten Selbstkostenpreis erhältlich (30). Seit 01. Februar 2023 ist die Impfung für Mädchen und Buben bzw. Frauen und Männer ebenfalls ab dem vollendeten 9. aber bis zum vollendeten 21. Lebensjahr kostenlos erhältlich (31).

Eine HPV-Infektion verursacht nicht nur das Zervixkarzinom, sondern auch bösartige Tumoren des Anus, des Oropharynx, des Penis, der Vulva und der Vagina (28). Durch die Impfung kann auch die Krebsentstehung in diesen Organen deutlich gesenkt werden. Das österreichische Bundesministerium für Gesundheit empfiehlt daher ausdrücklich die Impfung für Männer und Frauen bis zum vollendeten 30. Lebensjahr (30). Die Impfung erfolgt nach einem 2-Dosen-Impfschema im Abstand von 5 Monaten. Bei einer Erstimpfung nach dem 14. Lebensjahr, oder wenn der Impfabstand zwischen beiden Impfungen weniger als fünf Monate beträgt, wird eine dritte Impfdosis empfohlen (32).

Drei HPV-Impfstoffe sind derzeit von der Europäische Arzneimittelagentur zugelassen, ein bivalenter, ein quadrivalenter und ein nonavalenter Impfstoff (32). Die Substanzen werden

gentechnisch als prophylaktische Totimpfstoffe hergestellt (12). Der bivalente Impfstoff Cervarix enthält die aufbereiteten Kapsidproteine L1 der Hochrisiko-Typen 16 und 18. Durch eine Kreuzprotektion wirkt der Impfstoff auch gegen die Subtypen 33 und 45. Der quadrivalente Impfstoff Gardasil schützt neben HPV 16, 18 auch gegen die Typen 6 und 11 (12). Der dritte zugelassene Impfstoff, Gardasil-9, wirkt als nonavalenter, rekombinanter Impfstoff, der hochgereinigte Partikel des Kapsidproteins der Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 enthält (33).

In der Hülle („Kapsid“) aller Papillomaviren befinden sich die Proteine L1 und L2. Die verfügbaren Impfstoffe enthalten rekombinante und gereinigte L1-Proteine, die im Körper die Bildung von Serumantikörpern induzieren. Der Antikörpertiter nach Impfung ist deutlich höher als der nach einer natürlichen Infektion. Die Antikörper binden an die Kapside des Virus, neutralisieren es und verhindern so eine Infektion der Epithelzellen. Um das Immunsystem noch besser anzusprechen, enthalten die Impfstoffe zusätzlich Adjuvantien (32). Besteht bereits vor der Impfung eine Infektion mit einem HPV-Typ, kann die Impfung gegen diesen Subtyp nicht mehr wirken. Außerdem führt die Impfung bei einer bereits bestehenden Dysplasie der Zervix nicht zu deren Verbesserung (12).

In Ländern mit einer Durchimpfungsrate von 50 Prozent der anspruchsberechtigten Frauen, ist bereits ein Rückgang der Infektionen mit HPV 18 und 16 um fast 70 Prozent zu verzeichnen. Australien erreichte bereits 2007 eine Durchimpfungsrate von über 70 Prozent bei 13- und 14-jährigen Mädchen und Jungen. Erfahrungsberichte zeigen, dass in den ersten drei Jahren nach Einführung des Impfprogramms, bei Frauen unter 18 Jahren 38 Prozent weniger hochgradige Dysplasien diagnostiziert wurden (3). Die Beurteilung der Auswirkungen auf die Entwicklung von Zervixkarzinomen erfordert jedoch eine längerfristige Nachbeobachtung (27). Ein deutlicher Rückgang auch der Zervixkarzinom-Inzidenz ist zu erwarten. Aufgrund der Latenzzeit zwischen der HPV-Infektion und dem Auftreten der malignen Erkrankung bildet sich dieser Rückgang derzeit in den Statistiken noch nicht ab (3). In den Entwicklungsländern ist die Einführung der HPV-Impfung durch hohe Kosten, fehlende Gesundheitsprogramme, kulturelle Gegebenheiten und fehlende Erreichbarkeit der Zielbevölkerung derzeit schwer oder noch nicht umsetzbar (3).

## **1.6 Diagnostik**

Eine adäquate Diagnostik umfasst sowohl sekundärpräventive als auch weiterführende kolposkopische, bildgebende oder operative diagnostische Methoden. Voraussetzung ist die regelmäßige gynäkologische Vorsorgeuntersuchung, in deren Rahmen präventive

Maßnahmen (Abstrichkontrollen) durchgeführt werden können. Die Inspektion und der zytologische Abstrich werden durch einen HPV-Test ergänzt. Internationale Studien und Richtlinien zeigen eindeutig, dass ein primär HPV-basiertes Screening dem zytologischen Screening überlegen ist (34,35). Im Falle eines auffälligen Screeningbefundes wird als nächster Schritt eine Kolposkopie mit Gewebeentnahmen, Schiller'sche Jodprobe oder Essigprobe durchgeführt. Zeigt die Gewebsentnahme einen auffälligen Befund, ist eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich (36). Zum Beispiel lässt sich mittels transvaginaler Sonografie das Adenokarzinom typischerweise als iso- oder hyperechogene Veränderung vom umgebenden Gewebe abgrenzen. Das Plattenepithelkarzinom hingegen stellt sich als hypoechogene Raumforderung dar. Spezifität und Sensitivität der transvaginalen Sonographie sind vor allem ab einer Tumorausdehnung von mehr als vier Zentimetern hoch (37). Störfaktoren wie Darmüberlagerung, geringe Eindringtiefe oder eingeschränkter Blickwinkel limitieren die Ultraschalldiagnostik. Für weiterführende diagnostische Abklärungen, wie zum Beispiel die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen, ist sie daher nicht ausreichend (38). Die weitere Diagnostik des Zervixkarzinoms orientiert sich an der Stadieneinteilung der FIGO-Klassifikation. Bei einem FIGO-Stadium kleiner oder gleich IIb sollte eine gynäkologische Untersuchung sowie eine Nierenultraschalluntersuchung zum Ausschluss einer Harntransportstörung und zur Objektivierung der lokalen Tumorausbreitung durchgeführt werden. Weitere bildgebende Verfahren wie CT oder MRT können wichtige Informationen über die Tumorausbreitung liefern (1). Bei fraglichen Biopsieergebnissen und bestehendem Verdacht auf ein Zervixkarzinom wird die Gewebsbeurteilung mittels Konisation durchgeführt, wobei diese bei CIN I oder CIN II zugleich auch die einzig notwendige Therapie darstellt (39).

Bei einem FIGO-Stadium über IIb ist zusätzlich an eine Rektosigmoidoskopie, sowie an eine PET-CT-Untersuchung zu denken (1). Während die CT-Untersuchung pathologische Lymphknoten nachweisen soll, dient die MRT-Untersuchung der Bestimmung der Tumorgöße, der Eindringtiefe und der lokalen Ausbreitung (19).

Wenn möglich, wird ein operatives Lymphknotenstaging mit Staging der pelvinen Sentinel-Lymphknoten und ggf. der paraaortalen Lymphknoten durchgeführt (1,24,39). Andere diagnostische Maßnahmen wie der Zystoskopie, der Rektosigmoidoskopie, dem intravenösen Pyelogramm, dem Thorax-Röntgen oder der Kontrastmittelkoloskopie kommt bei weiteren speziellen Fragestellungen eine Bedeutung zu (1).

### **1.6.1 Sekundäre Prävention**

Die Früherkennung und Behandlung von zervikalen Dysplasien reduziert das Risiko für Gebärmutterhalskrebs (40). Früherkennungsuntersuchungen müssen sensitiv, reproduzierbar und leicht zugänglich sein (34). Die Zervix-Zytologie etablierte sich als erste Screening-Methode und trug zur Senkung der Inzidenz- und Mortalitätsraten bei (41). Der Papanicolaou-Test (PAP) galt jahrzehntelang als Goldstandard der Früherkennung. In den letzten Jahren erlangte mit dem HPV-Test eine zusätzliche Methode zunehmend an Bedeutung und etabliert sich als die Methode der Wahl (34,35).

### **1.6.2 Zytologie**

Zur Bestimmung der Zytologie entnimmt der\*die Arzt\*in standardmäßig im Rahmen einer Spekulum-Untersuchung einen Abstrich aus der Transformationszone des Gebärmutterhalses (1,32). Anschließend werden die Epithelzellen möglichst gleichmäßig auf einem Objektträger verteilt (PAP-Abstrich) oder in einem flüssigen Medium konserviert (Dünnschichtzytologie) und zur weiteren Beurteilung an ein histologisches Labor geschickt, wo die Probe auf das Vorliegen von Zellanomalien geprüft und beurteilt wird (34).

Der PAP-Abstrich, benannt nach dem griechischen Pathologen Papanicolaou, wurde 1971 zur Früherkennung des Zervixkarzinoms eingeführt und ermöglicht die Detektion präkanzeröser Zellveränderungen (8,42,43). Aufgrund der geringen Kosten, der einfachen Durchführung und der Reproduzierbarkeit entwickelte sich der Abstrich rasch zum wichtigsten Test in der Früherkennung des Zervixkarzinoms (41). Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung empfiehlt das österreichische Gesundheitsministerium für Frauen ab 18 Jahren, einmal jährlich einen PAP-Test durchführen zu lassen (43). Der Beurteilungsgrad umfasst vier Klassen, wobei ein PAP I- oder II- Abstrich als unauffällig gilt. Ein PAP III-Abstrich ist ein kontrollbedürftiger, auffälliger Befund und erfordert weiterführende Untersuchungen wie zum Beispiel eine Kolposkopie, oder eine zeitnahe zytologische Kontrolle. Der PAP IV-Befund beschreibt eine unmittelbare Vorstufe des Zervixkarzinoms und macht eine weiterführende diagnostische Biopsie zwingend erforderlich. Ein PAP V-Befund steht für einen Zellbefund, der hochgradig verdächtig auf das Vorliegen eines Malignoms ist. Ein PAP IV- und PAP V-Abstrich erfordert somit eine weitere Diagnostik und histologische Abklärung (12,43).

Die Abstrichentnahme sollte nicht während der Menstruation erfolgen und die Anwendung von lokalen Kontrazeptiva oder anderen vaginalen Produkten sollte 48 Stunden vor der Entnahme vermieden werden (8).

Neben dem PAP-Abstrich wurde in den 90er Jahren die Dünnschichtzytologie eingeführt (41). Die Dünnschichtzytologie oder auch flüssigkeitsbasierte Zytologie hat den Vorteil, dass das, in einer Lösung fixierte, Probenmaterial ohne erneute Probenentnahme für weitere Untersuchungen verwendet werden kann (1). Die United States Preventive Services Task Force (USPSTF) gibt an, dass es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen konventioneller und flüssigkeitsbasierter Zytologie gibt (36). Zweitens wird in vielen Ländern, wie z.B. in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und im Vereinigten Königreich am häufigsten eingesetzt (41,45).

Der zytologische Abstrich ist ein Test mit einer hohen Spezifität. Eine Metaanalyse von 12 Studien ergab eine durchschnittliche Spezifität von 98% (46). Die Sensitivität hingegen variiert stark und wird von vielen Faktoren beeinflusst. In der angeführten Metaanalyse wird eine schwankende Sensitivität zwischen 37 und 66 Prozent festgestellt (2,46). Das heißt, bei jeder durchgeführten Testung werden positive Befunde übersehen. Das erfordert häufige wiederholte zytologische Kontrolluntersuchungen über Jahrzehnte, um invasive Karzinome möglichst zu verhindern (34).

Neben diesen falsch-negativen Abstrichen gibt es auch eine Reihe falsch-positiver Befunde (drei Prozent der Proben). In einer Langzeit-Kohortenstudie wurden innerhalb von 5 Jahren 14,4 Prozent falsch-positive Abstriche gefunden. In dieser Studie wurden HPV-negative Frauen einmal jährlich untersucht. Die hohe Rate falscher Befunde führte zu entsprechend vielen unnötigen Diagnose- und Behandlungsschritten (47). Bei einem fraglich positiven Ergebnis sollte daher ohne HPV-Status (über 30 Jahren) und Kolposkopie keine einfache Abstrichwiederholung durchgeführt werden (36).

### **1.6.3 HPV-Test**

Im Gegensatz zur Zytologie detektiert der HPV-Test Infektionen mit diesem Virus und ermöglicht dadurch eine Abschätzung des Krebsentstehungsrisikos. Durch bessere Forschungserkenntnisse über die Rolle der HPV-Infektion in Bezug auf die Krebsentstehung, hat der Test in den letzten Jahren eine immer größere Rolle in der Früherkennung eingenommen (34). Seit seiner Einführung im Jahr 2008 etablierte sich der Test nicht nur in den Industrieländern, sondern setzte sich zunehmend auch in Entwicklungsländern durch (19).

Vier randomisierte Studien zeigen, dass der HPV-Test im Vergleich zur Zytologie um 60 bis 70 Prozent besser präventiv wirken (48). Beim HPV-Primärscreening wird eine zervikale oder vaginale Probe entnommen (34). Der Nachweis der HPV-DNA erfolgt durch

Signalamplifikationstechniken oder durch Nukleinsäureamplifikation mit Polymerase-Kettenreaktionen (41). Diese Art des Primärscreenings hat entscheidende Vorteile. Sie verbessert nicht nur die Krankheitserkennung, sondern verlängert auch das Untersuchungsintervall. Durch die verbesserte Sensitivität kann dieses auf fünf bis sechs Jahre verlängert werden (45). Da die meisten HPV-Infektionen nicht persistieren, ist ein verlängertes Untersuchungsintervall auch deswegen von Vorteil, als dass transiente Läsionen nicht unnotwendigerweise behandelt werden (11). Studien zeigen, dass ein Testintervall von fünf Jahren das beste Nutzen-Schaden-Verhältnis aufweist (37).

Ein weiterer wesentlicher Vorteil des HPV-Tests ist die vereinfachte Probengewinnung. Anstelle einer Spekulum-Untersuchung durch den\*die Gynäkolog\*in kann das Testmaterial von der Patientin selbst entnommen werden, was insbesondere in ressourcenarmen Gebieten von Vorteil ist (41). Darüber hinaus werden Adenokarzinome und dessen Vorstufen durch den HPV-Test deutlich besser erkannt als durch zytologische Proben (34).

Ein negatives Testergebnis weist einen hohen negativen prädiktiven Wert auf und behandlungsbedürftige zervikale Dysplasien können für einen längeren Zeitraum ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit eines subtypenspezifischen Tests (HPV 16 und 18) hilft zusätzlich, die Prognose über einen längeren Zeitraum zu bestimmen (36). Bei Vorliegen eines negativem HPV-Tests ist das Risiko einer hochgradigen Präkanzerose mit einer 12-Jahres-Wahrscheinlichkeit von 3 Prozent sehr gering (40). Die folgende *Abbildung 1* zeigt den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten hochgradiger Präkanzerosen und der jeweiligen Screening-Methode.

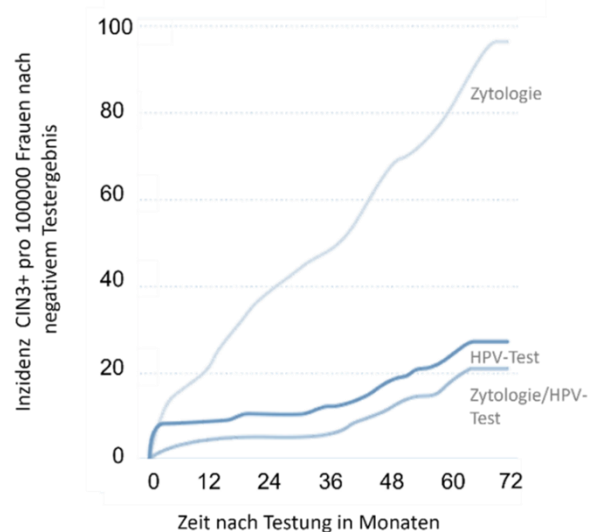


Abbildung 1 Inzidenz der Präkanzerosen nach negativem Screening im zeitlichen Verlauf Quelle: Eigene Darstellung nach (97)

Ein wesentlicher Nachteil im Vergleich zur Zytologie ist die geringere Spezifität, die auf die hohe HPV-Infektionsrate insbesondere bei jungen Frauen zurückzuführen ist. Die HPV-Impfung hat diesbezüglich einen positiven Effekt, da sie die HPV-Prävalenz senkt (45). Weitere Limitationen des Screenings sind die Kosten, die erforderliche Laborinfrastruktur und die Bearbeitungszeit der Tests (49).

Neben dem alleinigen Durchführen eines HPV-Tests kann dieser auch mit der Zytologie kombiniert werden. Analog zur alleinigen Durchführung eines HPV-Test können mit der Kombination der Verfahren über 90 Prozent der Krebsvorstufen und Karzinome erkannt werden, wobei die Sensitivität für hochgradige Dysplasien und invasive Karzinome geringfügig steigt. Ein Nachteil der Kombination ist, dass dadurch mehrere pathologische Befunde, sprich mehr falsch-positive Testergebnisse entstehen. Dies führt zu mehr invasiven Eingriffen als bei der Durchführung eines HPV-Tests allein (34,44).

Trotz der guten Ergebnisse des HPV-Tests gibt es derzeit nur unzureichende Empfehlungen darüber, ab welchem Alter der Test durchgeführt werden sollte (40). Im Rahmen des österreichischen Vorsorgeprogramms wird jeder Frau, unabhängig vom Impfstatus, ab dem 30. Lebensjahr ein routinemäßiger HPV-Test im Abstand von drei Jahren empfohlen. Kombinierte Zytologie und HPV-Tests sollten im Routinevorsorgeprogramm jedoch vermieden werden. Bei Frauen, die rezent wegen einer Präkanzerose behandelt wurden, sollte der nächste HPV-Test frühestens nach sechs Monaten erfolgen. (36). Bei einem positiven HPV-Test sollte anschließend ein PAP-Test durchgeführt werden, um weitere invasive diagnostische Schritte wie eine Kolposkopie zu vermeiden (40). Ist in den letzten zehn Jahren kein positiver Befund aufgetreten, kann das Screening bei HPV-negativen Frauen ab einem Alter von 65 Jahren beendet werden (40).

## **1.7 Therapie**

Verschiedenste Faktoren wie Tumorstadium, Tumorgröße, Alter, körperliche Gesamtkonstitution der Patientin, oder der Grad der Metastasierung beeinflussen die Entscheidung für die individuell bestmöglichen Therapie des Zervixkarzinoms (50). Eine adäquate Behandlung wird nur durch eine gute Zusammenarbeit zwischen Arzt\*in und der Patientin gesichert. Um mögliche Über- oder Untertherapien möglichst zu vermeiden, wird gemeinsam ein individueller Therapieplan erstellt (1). Die frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkolog\*innen, Patholog\*innen, Radiolog\*innen, Anästhesist\*innen und Strahlentherapeut\*innen ist wichtig für die gewählte Behandlung



Hysterektomie (=Wertheim-Meigs-Operation) gilt als klassische Operationstechnik und umfasst die Entfernung der Gebärmutter, des Gebärmutterhalses, der Parametrien sowie der oberen Scheidenmanschette und wird bei größeren Gebärmutterhalskrebsläsionen (bis zu vier Zentimetern Größe) durchgeführt (51). Die Eierstöcke werden häufig belassen, insbesondere bei Patientinnen vor der Menopause (1). Die Entfernung der Eileiter hat keinen Einfluss auf die Funktion der Eierstöcke, verringert aber möglicherweise das Risiko, an einem Eierstockkarzinom zu erkranken. (54). Bei postmenopausalen Patientinnen empfehlen die Leitlinien in der Regel eine beidseitige Entfernung der Adnexe (1).

Grundsätzlich sollte die Therapie erst nach Sicherung des histologischen Tumorstadiums durch interventionelle Diagnostik (Stanzbiopsie + Lymphknotenstatus) oder durch chirurgisches Lymphknotenstaging eingeleitet werden. Dabei spielt der Sentinel-Lymphknoten eine wichtige Rolle. Zum Nachweis vor allem sehr kleiner Lymphknotenmetastasen ist die Wächterlymphknoten-Methode der Bildgebung deutlich überlegen. Die beidseitige Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ermöglicht ein schnelles und zufriedenstellendes Ergebnis mit maximaler Gewebsschonung und damit möglichst geringer Morbidität im Rahmen der Behandlung. Allerdings ist dieses geringe Morbiditätsrisiko nur bei Primärtumoren unter 2 cm gegeben, da bei fortgeschritteneren Veränderungen häufiger intra- oder postoperative Komplikationen auftreten (1). Die Biopsie der Lymphknoten liefert bei kleineren Zervixkarzinomen in 99% der Fälle eine richtige Aussage zum Lymphknotenstatus (55). Werden die Wächterlymphknoten nicht nur einseitig, sondern beidseitig untersucht, erhöht sich die Detektionsrate von Lymphknotenmetastasen deutlich. Daher sollte die Lymphknotenuntersuchung nur beidseits durchgeführt werden (60).

### **1.7.2 Radiochemotherapie**

Bei der radiochemotherapeutischen Behandlungsmethode wird die Tumorregion bestrahlt und gleichzeitig eine medikamentöse Chemotherapie verabreicht. Die alleinige Strahlentherapie wird heute nicht mehr routinemäßig eingesetzt, seit 1999 mehrere prospektive randomisierte Studien den Vorteil der kombinierten Radiochemotherapie gegenüber der alleinigen Strahlentherapie gezeigt haben (1,56–58). Green et al. (2005), Lukka et al. (2002) und Wang et al. (2011) konnten diese Annahmen in ihren systematischen Übersichtsarbeiten Anfang der 2000er Jahre bestätigen. Sie stellten fest, dass die Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie zu einer höheren Überlebensrate und einem besseren progressionsfreien Überleben führt (59–61). Die

alleinige Strahlentherapie zeigt eine schlechte Heilungsrate bei 35 bis 90 Prozent der Patientinnen (62).

Die Strahlentherapie im Rahmen der radiochemotherapeutischen Behandlung wird auf drei verschiedene Arten durchgeführt. Sie wird in Form einer externen Strahlentherapie, einer einschließende intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) oder einer Brachytherapie (= interne Radiotherapie) (50). Am häufigsten wird die externe Strahlentherapie eingesetzt, bei der hochenergetische Strahlung von außen auf den Tumor appliziert wird. Bei der weiterentwickelten IMRT werden Photonen- und Protonenstrahlen so manipuliert, dass sie genau auf die Form des Tumors abgestimmt sind und damit das umliegende Gewebe besser schonen. Eine zweite schonende Möglichkeit bietet die Brachytherapie, bei der entweder eine hohe Strahlendosis aus unmittelbarer Nähe an den Tumor abgegeben oder ein radioaktives Implantat in den Tumors appliziert wird (51).

Bei der primären Radiochemotherapie werden die Parametrien, der Uterus mit Zervix, die Lymphknoten und je nach Infiltrationstiefe auch die Vagina oder andere tumorinfiltrierte Gewebe mit ausreichendem Sicherheitsabstand bestrahlt (63). Die Bestrahlung zeigt gute Ansprechraten, ist aber belastet durch häufige Nebenwirkungen wie Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Hauttoxizität, Lymphödeme oder sexuelle Dysfunktion (51). Daher sollte die Dauer der perkutanen Therapie wie auch der Brachytherapie so kurz wie möglich gehalten werden und Unterbrechungen während der Therapiezyklen vermieden werden (1). Im Falle einer unvorhersehbaren Unterbrechung kann diese notfalls durch eine Dosissteigerung kompensiert werden (64).

### **1.7.3 Stadiengerechte Primärtherapie**

Bei präkanzerösen Veränderungen (CIN 3/HSIL) ist die Konisation (Messer oder Schlingen-) die Therapie der Wahl. Alternativ können auf Wunsch der Patientin und bei entsprechender Klinik ablativ Verfahren (z.B. Laserdestruktion, Kryotherapie), oder auch eine Hysterektomie mit oder ohne beidseitige Salpingo-Oophorektomie in Frage (1). Im Stadium Ia bis Ib1 wird die Sentinel-Lymphnodektomie zur intraoperativen Entfernung der Sentinel-Lymphknoten beidseits durchgeführt (1). Ob der laparoskopische oder der offene chirurgische Zugang bei der radikalen Hysterektomie vorteilhafter ist, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Eine 2018 publizierte Kohortenstudie aus den USA mit insgesamt 2461 Patientinnen kam zu dem Ergebnis, dass seit der Einführung der minimalinvasiven Therapie die 4-Jahres-Überlebensrate um 0,8 Prozent gesunken ist. In einem Beobachtungszeitraum von 45 Monaten betrug das 4 Jahres-Sterberisiko nach offener

Operation 5,3 Prozent gegenüber 9,1 Prozent nach laparoskopischer Operation (65). In ähnlicher Weise verglichen Ramirez et al. in ihrer 2018 publizierte randomisierten Studie (LACC-Trial), 631 Patientinnen im Stadium Ib1. Dabei wurden 319 Patientinnen, die laparoskopisch behandelt wurden, mit einer zweiten Gruppe von 312 Patientinnen, die offen chirurgisch behandelt wurden, hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die offene chirurgische Therapie der minimal-invasiven Therapie in Bezug auf das Gesamtüberleben überlegen war. Nach drei Jahren waren in der offen chirurgisch behandelten Gruppe 99,0 Prozent der Patientinnen noch am Leben, in der minimal invasiv operierten Gruppe waren es 93,8 Prozent. Auch beim krankheitsfreien Überleben nach 4,5 Jahren war die offen-chirurgische Gruppe der laparoskopischen Gruppe mit 96,5 Prozent gegenüber 86,0 Prozent deutlich überlegen. In der laparoskopischen Gruppe traten zudem höhere Rezidivraten auf und es ergaben sich Hinweise für einen höheren Fertilitätsverlust und eine langfristige Harndysfunktion (66).

Chen et al. (2020) verglichen in ihrer Studie ebenfalls die laparoskopische radikale Hysterektomie mit der offenen radikalen Hysterektomie bei einer Tumorgröße von bis zu zwei Zentimetern. An der Studie nahmen insgesamt 325 Patientinnen mit einer Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren teil. Davon wurden 129 Frauen laparoskopisch und 196 Frauen offen operiert. Insgesamt starben 7 Patientinnen, 4 in der laparoskopischen Gruppe und 3 in der Laparotomiegruppe. Dies ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahres-Überlebenszeit. Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben war in der laparoskopischen Gruppe signifikant schlechter mit einer Rezidivrate von 9,6 Prozent vs. 2,3 Prozent. Insgesamt trat der Tumor im Beobachtungszeitraum bei 16 Patienten erneut auf (67). Die Datenlage deutet also darauf hin, dass die abdominale Operationsmethode zu bevorzugen ist (51).

Im Widerspruch dazu zeigen deutsche Daten aus den Jahren 2000 bis 2018, dass die laparoskopische Therapiemethode in Deutschland zunehmend eingesetzt wird und diese im Vergleich des Stadien-unabhängigen Gesamtüberlebens der offen-chirurgischen Therapie sogar überlegen ist (1). Darüber hinaus zeigt eine weitere Kohortenstudie von Chiva et al (2020), dass der offene Zugang überhaupt nur bei Patientinnen mit Tumoren größer als zwei Zentimeter einen Vorteil bietet (68). Auch eine 2015 publizierte Metaanalyse von Wang et al. bestätigt den Vorteil minimalinvasiver Verfahren, da es trotz deutlich längerer Operationszeiten zu weniger Blutverlust und postoperativen Komplikationen sowie zu einem kürzeren Krankenhausaufenthalt kommt (69).

Wie beschrieben ist sich die Literatur nicht einig, welche der beiden Möglichkeiten angewandt werden soll. Trotz der Widersprüche hält die aktuelle S3-Leitlinie an der Meinung von Ramirez et al. (2018) fest und empfiehlt Patientinnen bis zum FIGO-Stadium IIa mit einer offenen abdominalen radikalen Hysterektomie zu operieren (1).

Wie *Abbildung 3* mit den empfohlenen Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Tumorstadium zeigt, wird in den Stadien Ib und IIa entweder eine chirurgische Therapie oder eine Strahlentherapie bzw. kombinierte Radiochemotherapie eingesetzt (52). Das operative Lymphknotenstaging ist entscheidend. Ist der pelvine Sentinel-Lymphknoten im Staging positiv, wird keine Hysterektomie, sondern eine primäre Radiochemotherapie durchgeführt (1,24).

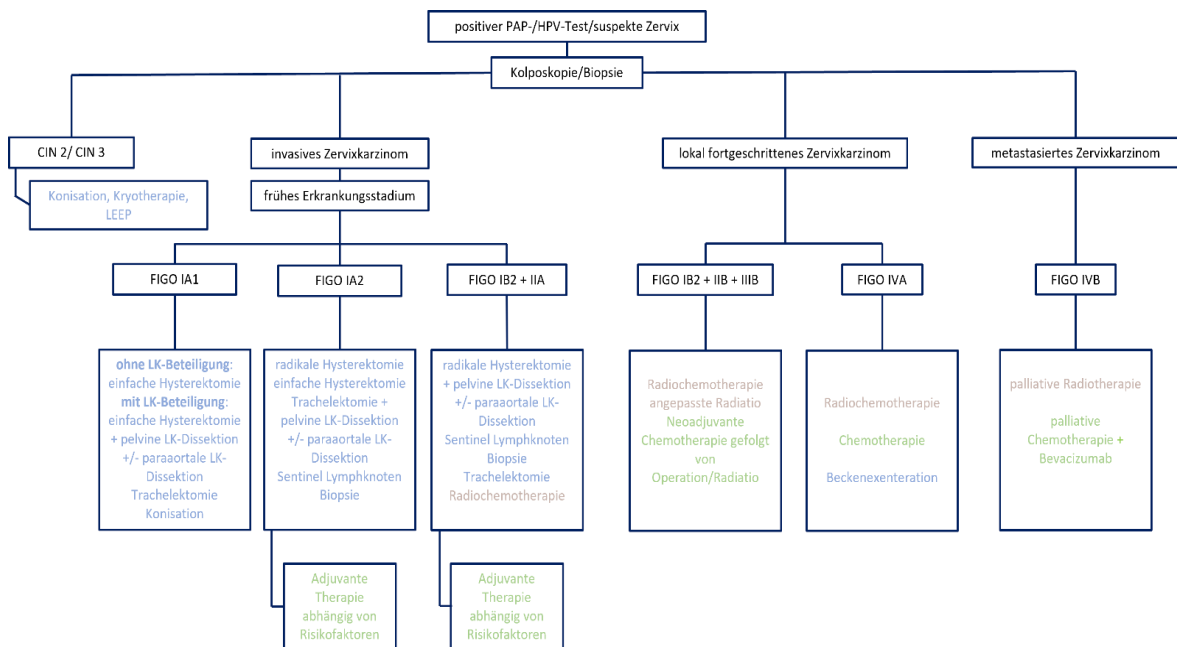


Abbildung 3 Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Tumorstadium Quelle: Eigene Darstellung nach (40,51)

Die Radiochemotherapie wird international vor allem im Stadium Ib2 sowie bei einem positiven Lymphknotenstatus verwendet. Dabei wird die Strahlentherapie in Kombination mit einer Cisplatin-basierter Chemotherapie empfohlen (1,52). Im Stadium IIa können, sofern keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, sowohl die Radiochemotherapie als auch die Operation als primäre Therapieoption eingesetzt werden (1).

Ab Stadium IIB oder früheren Stadien mit zusätzlichen histologisch gesicherten Risikofaktoren wird eine cisplatin-basierte Radio(chemo)therapie eingesetzt. Zusätzlich kann ab dem Stadium IIB ein Lymphknoten-Debulking durchgeführt werden. Hierbei werden vor Beginn der primären Strahlen- und/oder Chemotherapie alle makroskopisch pathologisch sichtbaren Lymphknoten entfernt. Auch im Stadium III ist die

Radiochemotherapie die zu wählende Standardtherapie (1). Bei nicht gesichertem paraaortalen Lymphknotenbefall sollte aber von einer rein prophylaktischen Bestrahlung abgesehen werden (1,70).

Bei fortgeschrittener Erkrankung ab Stadium IVa wird vorwiegend mit einer Strahlentherapie oder einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt (1,52). Die Bestrahlung ist aber bei Patientinnen im Stadium IVa mit einem hohen Risiko an Fistelbildung verbunden (1). Bei schweren Krankheitsverläufen und Rezidiven werden aufwendige chirurgische Eingriffe wie die Beckenexenteration durchgeführt (50). Im FIGO-Stadium IVb ist die Erkrankung bereits metastasiert und wird mittels Strahlen- oder Chemotherapie palliativ versorgt (51,52). Typischerweise werden Chemotherapeutika verwendet, wenn chirurgische oder strahlentherapeutische Ansätze nicht zum Erfolg geführt haben (50). Von allen monotherapeutischen Chemotherapeutika ist das platinbasierte Cisplatin am wirksamsten. Trotz des initialen Ansprechens der Patientinnen auf das Medikament kommt es im Verlauf häufig zu Resistenzentwicklungen, so dass die Wirksamkeit anderer platinbasierter Substanzen reduziert wird (51). Hirte et al. (2015) zeigen in ihrer Studie zur systemischen Therapie des Zervixkarzinoms, dass die Kombination von Cisplatin mit anderen Chemotherapeutika effektiver ist als Cisplatin allein (71). Die Kombination von Topotecan, Paclitaxel oder anderen nicht-platinbasierten Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil und Bleomycin mit Cisplatin wird heute sehr häufig in der palliativen chemotherapeutischen Behandlung des Zervixkarzinoms verwendet (51). Neue Therapien bzw. Immuntherapien mit Bevacizumab oder Pembrolizumab werden ebenfalls bei metastasierten Karzinomen empfohlen (1). Grundsätzlich muss die Therapie ab dem Stadium IV sehr individuell an die Bedürfnisse der Patientin angepasst werden (1).

#### **1.7.4 Neoadjuvante Therapie**

Als neoadjuvante Therapie wird die Durchführung einer Chemo- bzw. radiotherapeutischen Vorbehandlung vor der eigentlich geplanten Sanierungstherapie (Operation oder Radiochemotherapie) bezeichnet. Der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer Radio-/Radiochemotherapie wurde in mehreren Studien seit den 1980er Jahren untersucht (1). Die Ergebnisse zeigten auf, dass das Gesamtüberleben dadurch nicht signifikant verbessert wurde (72). Auch die aktuell laufende randomisierte Studie von Tripathi et al. (2019) deutet darauf hin, dass beide Studiengruppen (Radiochemotherapie mit/ohne neoadjuvanter Chemotherapie) vergleichbare Ansprechraten aufweisen. Allerdings ist zu beachten, dass die Studie erst seit 2019 läuft und die onkologischen Endpunkte noch

ausstehen (73). Auch bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinomen gibt es keine signifikanten Unterschiede im Endergebnis zwischen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit anschließender radikaler Hysterektomie und einer primären Radiochemotherapie.

Nach Ansicht der Leitliniengesellschaft ist daher eine neoadjuvante Therapie grundsätzlich nicht empfohlen und sollte nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden. In Ausnahmefällen kann sie bei Patientinnen mit Kinderwunsch oder bestehenden Risikofaktoren diskutiert werden, da durch die Reduktion lokaler Tumore operable Befunde erreicht werden (1).

### **1.7.5 Adjuvante Therapie**

Die adjuvante Therapie bezeichnet die nötige Folgetherapie nach der primären Behandlung mit Operation oder Radiochemotherapie und wird entweder als Radiochemotherapie, systemische Chemotherapie, alleinige Bestrahlung oder sekundäre Hysterektomie durchgeführt.

Es gibt nur sehr wenige wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit Nutzen und Risiken der adjuvanten Therapie befassen (1). Eine einzige Studie aus 1997 untersuchte die Auswirkung der Bestrahlung nach erfolgter Operation. Im Jahr 2017 wurden die entsprechenden Nachbeobachtungsdaten der Untersuchung über die vorangegangenen 20 Jahre veröffentlicht. Die Ergebnisse zeigten, dass in der Gruppe der adjuvant bestrahlten Patientinnen die Spättoxizitätsrate deutlich erhöht war und zusätzlich auch zahlreiche urogenitale Komplikationen auftraten (74). Die Studienlage weist auch darauf hin, dass eine routinemäßige sekundäre Hysterektomie oder einer adjuvanten Chemotherapie keinen relevanten Nutzen haben (75–79). Die meisten sekundär hysterektomierten Patientinnen weisen im Verlauf Fernmetastasen auf, sodass die Risiken nicht mit den Nutzen vereinbar sind (80–82).

Anhand dieser Datenlage gibt die aktuelle S3-Leitlinie derzeit weder für die sekundäre Radiochemotherapie noch für die sekundäre Hysterektomie oder die sekundäre Chemotherapie als adjuvante Therapie eine Empfehlung ab. (1).

Dennoch kommt die adjuvante Behandlung insbesondere bei fortgeschrittenen Tumorstadien oder bei pathologischen Befunden nach der Primärtherapie zum Einsatz (1). Die adjuvante Operation nach erfolgter Radiochemotherapie wird insbesondere bei Tumoren größer als 4 Zentimeter ohne Komplettremission angewandt (78). Retrospektive Daten weisen darauf hin, dass sich die sekundäre Hysterektomie für die betroffenen Patientinnen günstig auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirkt (83).

Bei Zervixkarzinomen in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Fernmetastasen kommt eine palliative systemische Chemotherapie zum Einsatz (1). Bei Patientinnen mit, im Kapitel 1.2 genannten, Risikofaktoren erfolgt die Indikationsstellung nach den „Sedlis“-Kriterien. Hierbei werden die parametranne Infiltration, die Tumorgröße, sowie das Vorliegen einer lymphovaskulären Raumforderung berücksichtigt (84). Die Prognose hängt von der Anzahl der befallenen Lymphknoten ab (85).

### **1.7.6 Therapiefortschritte**

Mögliche Fortschritte in der Versorgung und Behandlung von Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs werden kontinuierlich intensiv beforscht. Im letzten Jahrzehnt konzentrierte sich die Wissenschaft auf die Verbesserung von Früherkennungs- und Präventionsmethoden, fertilitätserhaltende Therapien, Immuntherapien und Impfungen (50). Neue Medikamente oder Gentherapien wurden entwickelt, die Rolle von HPV E6 und E7 wurde untersucht (86). Auch das Verständnis der Bedeutung des Immunsystems in der Entstehung und Progression von Zervixkarzinomen hat in den letzten zehn Jahren stark zugenommen. Insbesondere tumorspezifische Immunreaktionen und unspezifische systemische Entzündungsreaktionen werden zunehmend mit der Tumorentstehung in Verbindung gebracht (87). Fortschritte in der Erforschung der Molekularbiologie HPV-induzierter Tumoren ermöglichen es, molekulare Eigenschaften wie Antigen-Tumor-Wachstumsfaktor-Rezeptoren, Signaltransduktionswege oder Angiogenesefaktoren therapeutisch zu nutzen (86).

Zu den modernen Therapieansätzen gehören Immuntherapien, zielgerichtete Therapien („targeted therapies“), Kombinationstherapien und genetische Therapieansätze (51). Zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) zielen speziell darauf ab, die Freisetzung von Molekülen aus den Krebszellen zu hemmen, die für das Wachstum, die Vermehrung und die Ausbreitung der Tumorzellen wichtig sind. Dadurch können im Vergleich zur Standard-Chemotherapie die Wirksamkeit erhöht und mögliche Nebenwirkungen verringert werden (88). Darüber hinaus wird durch diese Therapieform die Resistenzentwicklung gegen andere Tumortheraeutika gesenkt, welche eine der größten Problematiken in der derzeitigen chemotherapeutischen Behandlung darstellt (89).

Auch immuntherapeutische Ansätze werden zunehmend in der Behandlung des Zervixkarzinoms eingesetzt. Die Immuntherapie funktioniert durch Stimulation und Aktivierung des körpereigenen Immunsystems, um Krebszellen zu erkennen und deren Apoptose einzuleiten. Pathologische Zellen verwenden Moleküle, wie zum Beispiel

„programmed death-ligand 1“ PD-L1 oder PD-L2, die die Immunantwort beeinflussen und die körpereigene Abwehr unterdrücken (50). Sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren führen dazu, dass beispielsweise die von PD-L1 induzierte Blockade der T-Zellen aufgelöst wird und somit die körpereigene Immunabwehr wiederhergestellt wird (51). Bei pathologischen Befunden mit nachgewiesener PD-L1-Mutation wird zum Beispiel in den USA der Inhibitor Pembrolizumab therapeutisch eingesetzt (50). Bei metastasierten und rezidierten Tumoren wird Nivolumab verwendet (51).

Ein weiteres Konzept der Immuntherapie, das derzeit allerdings nur im Rahmen von Studien eingesetzt wird, ist die Verwendung von therapeutischen Impfungen. Sie unterscheiden sich von den bereits in Kapitel 1.5 beschriebenen präventiven Impfmaßnahmen insofern, dass sie nicht über die humorale Immunantwort wirken, sondern durch Beeinflussung der Onkoproteine E6 und E7 die zellvermittelte Immunität gegen HPV-infizierte Zellen ausnutzen. Die Impfstoffe sind daher in der Lage, eine Immunantwort gegen bereits infizierte Zellen auszulösen (90). Diese Impfstoffe werden auf Basis lebender viraler oder bakterieller Vektoren oder auf Basis von Peptiden und Proteinen hergestellt (91). Die Vektorimpfstoffe haben insofern Vorteile, als dass aus einem breiten Spektrum von Vektoren der richtige für die jeweilige HPV-Therapie ausgewählt werden kann, oder der Vektor manipuliert werden kann, um den gewünschten Effekt zu erzielen (86).

DNA-Vakzine hingegen stellen auch eine vielversprechende Möglichkeit der Immuntherapie dar, werden aber durch die ständigen Veränderungen des Virus in ihrer Wirksamkeit behindert.

Auch die Angiogenese, also die Neubildung von Blutgefäßen, ist einen Angriffspunkt für neue Therapiekonzepte. Proangiogene Faktoren wie der vaskuläre endothelial Wachstumsfaktor (VEGF), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor oder der von den Blutplättchen gebildete Wachstumsfaktor können blockiert und damit dem Tumorwachstum entgegengewirkt werden. Bekannt ist, dass beim Zervixkarzinom eine erhöhte VEGF-Sekretion mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Eine antiangiogenetische Therapie ist daher eine vielversprechende Behandlungsoption. Zum Einsatz kommt insbesondere der humane monoklonale Antikörper Bevacizumab, der bereits seit 1997 für andere Malignome zugelassen ist (90). Wright et al. (2006) zeigten in ihrer Studie, dass es bei 67% der teilnehmenden Patientinnen mit bereits metastasiertem Zervixkarzinom durch die Behandlung mit Bevacizumab zu einem klinischen Benefit mit einer durchschnittlichen Zeit von 4,3 Monaten bis zur Tumorprogression kam (92). Obwohl viele der neuen Therapieansätze eine große Hoffnung für verbesserte Therapieergebnisse wecken, muss

beachtet werden, dass sie sich in der Praxis erst bewähren müssen und auch die durch sie verursachten hohe Kosten eine große Hürde darstellen (51).

### **1.7.7 Behandlung Lokalrezidive & Metastasen**

Die Therapie von Lokalrezidiven hängt nicht nur vom Primärstadium und der Primärtherapie ab, sondern auch von der Ausdehnung und Lokalisation des Rezidivs sowie vom allgemeinen Gesundheitszustand der Patientin. Wichtig ist auch der Ausschluss von Fernmetastasen. Wie schon zur Primärbehandlung steht auch bei der Rezidivbehandlung das gesamte Spektrum der Therapiemöglichkeiten (Radiochemotherapie, alleinige Radio- oder Chemotherapie, operative Therapie) zur Verfügung. Am häufigsten wird eine kombinierte cisplatinbasierte Chemotherapie eingesetzt. Zunehmend wird die Chemotherapie mit dem Antikörper Bevacizumab kombiniert (1). Ist der Tumor bereits metastasiert, muss zwischen isolierten oder multiplen Metastasen unterschieden werden. Isolierte Metastasen können primär operativ oder mit einer lokoregionären Strahlentherapie und anschließender Chemotherapie plus Bevacizumab behandelt werden. Auch der zuvor genannte Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab wird immer mehr eingesetzt. Multiple Metastasen werden mit einer palliativen platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie behandelt (1).

Grundsätzlich ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom geringer als bei anderen Tumorentitäten, da dieser Tumor schlechter auf Chemotherapeutika anspricht als andere. Liegt bei der Diagnosestellung des Zervixkarzinoms bereits eine palliative Situation vor, sollten daher nicht belegte Therapien mit unnötiger Morbidität vermieden werden (1).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Zielsetzung und Fragestellung**

Aufgrund der hohen Inzidenz des Zervixkarzinoms und der für die Entstehung notwendigen persistierenden Infektion mit HP-Hochrisikoviren ist es wichtig zu wissen, welche diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen, um eine bestmögliche Versorgung der betroffenen Patientinnen gewährleisten zu können.

Im Rahmen dieser Arbeit werden stadiengerechte Therapiemöglichkeiten und Innovationen in der Diagnostik bzw. Prävention des Zervixkarzinoms untersucht.

Ziel der Studie ist es, anhand von Daten der Klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz, therapeutische und diagnostische Veränderungen und deren Auswirkungen auf die Rezidivfreiheit der Patientinnen darzustellen.

Der Schwerpunkt der quantitativen Analyse liegt dabei auf der Art der Therapie. Es wird untersucht, ob und in welchem Krankheitsstadium Patientinnen vermehrt primär operativ oder primär radiochemotherapeutisch behandelt werden.

### **2.2 Literaturrecherche**

Die in Kapitel 1 dargestellten Grundlagen entsprechen dem aktuellen Stand von Forschung und Wissenschaft. Die verwendete Literatur stammt aus Fachbüchern, internationalen Leitlinien von Fachgesellschaften, wissenschaftlichen Publikationen und Artikeln aus Fachzeitschriften. Für die Literaturrecherche wurden elektronische Datenbanken wie Science Direct, PubMed und Google Scholar genutzt. Die medizinische Datenbank PubMed wurde mit den Suchbegriffen “Cervical cancer AND therapy“ sowie “cervical cancer AND therapy OR diagnosis“ durchsucht. Alle Datenbankzugriffe erfolgten unter Verwendung von Lizenzen der Universität Graz sowie der Medizinischen Universität Graz. Bei der Suche nach geeigneter Literatur wurden sowohl deutsch- als auch englischsprachige Publikationen berücksichtigt. Zusätzlich wurde die zitierte Literatur mit Daten der Statistik Austria belegt.

### **2.3 Patientinnenkollektiv und Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf eine retrospektive (explorative) Analyse der Daten von Patientinnen mit Zervixkarzinom an der Klinischen Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universitätsklinik Graz. Die Daten wurden in den Zeiträumen 2005-2007 und 2015-2017 analysiert. In die Datenanalyse wurden alle Patientinnen einbezogen, bei denen in diesen Zeiträumen an der Abteilung ein Zervixkarzinom diagnostiziert wurde. Insgesamt waren dies 68 Patientinnen im Zeitraum 2005-2007 und 71 Patientinnen im

Zeitraum 2015-2017. Die Gesamtstichprobe der explorativen Analyse umfasst somit Diagnose- und Behandlungsdaten von 139 Patientinnen.

## **2.4 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte im Frühjahr 2021 auf einem Server der Gynäkologie. Mit Hilfe einer zur Verfügung gestellten verschlüsselten Excel-Datei konnten die für die Studie relevanten Patientinnen identifiziert werden. Durch Filterung der in Excel gesammelten Daten der letzten 20 Jahre wurden alle Patientinnen identifiziert, die mit der Diagnose Zervixkarzinom in der Klinik in Behandlung waren. Mit Hilfe des klinikeigenen Systems openMEDOCS wurden dann die benötigten Parameter aus den elektronischen Befund- und Operationsberichten in den Kranken- und Ambulanzakten der Abteilung erhoben. In Kapitel 2.5 werden die erhobenen Parameter näher beleuchtet. Patientinnen mit Vorstufen der Erkrankung, fehlerhafter Dokumentation oder Karzinomen anderer Entitäten wurden nicht in die Analyse einbezogen. Insgesamt wurden 375 Patientendaten analysiert, von denen 234 Patientinnen nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten, da sie an anderen Tumoren erkrankt waren und nicht die Diagnose Zervixkarzinom aufwiesen.

## 2.5 Erhobene Variablen

Tabelle 3 zeigt alle Parameter, die im Rahmen der Datenerhebung erfasst und anschließend statistisch ausgewertet wurden.

Tabelle 3 Parameter für die Datenanalyse

Parameter	Untersuchte Items
<b>Erkrankungsalter</b>	In Jahren
<b>Lymphknotenstatus</b>	Keine Angabe, negativ, positiv, pelvine LK, paraaortale LK, retroperitoneale LK, Infiltration Harnblase/Adnexe/Parametrium, Metastasenbildung (Bindegewebe/Leber/supraclavikulär)
<b>HPV-Status</b>	Keine Angabe, negativ, HPV 16 positiv
<b>Vorbefunde/PAP-Abstriche</b>	Keine Angabe, regelmäßige Kontrollen, letzte Kontrolle vor >5 Jahren, letzte Kontrolle vor >10 Jahren
<b>Tumorstadium bei Diagnosestellung nach FIGO-Klassifikation</b>	I, Ia, Ia1, Ia2, Ia3, Ib, Ib1, Ib2, Ib3, IIa, IIa1, IIa2, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, V
<b>Art der Therapie</b>	Keine Therapie (Patient hat abgelehnt), primär operativ, primär Radiochemotherapie
<b>Neoadjuvante Therapie</b>	Keine, neoadjuvante Chemotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie
<b>Art der Operation/Radiochemotherapie</b>	Therapie abgelehnt, Konisation, Wertheim Meigs Operation, primäre Radiochemotherapie, palliative Chemotherapie, palliative Radiatio, primäre Radiatio
<b>Wertheim-Meigs-Operation</b>	Mit Adnexektomie, ohne Adnexektomie
<b>Radiochemo-/Chemotherapie</b>	Radiochemotherapie (RC) mit Cisplatin, RC mit Cisplatin und Taxol, RC mit 5-Fluorouracil, Chemotherapie mit Cisplatin und Bleomycin, Chemotherapie mit Carboplatin
<b>Adjuvante Therapie</b>	Keine Angabe, keine, adjuvante Chemotherapie, adjuvante Radiotherapie, adjuvante Radiochemotherapie, andere (Nephrostomie, LK-Entfernung, nicht möglich)
<b>Länge des Follow-Up</b>	Zeitpunkt der Diagnose (Abstand zur letzten Untersuchung in Monaten)
<b>Letztes Follow-Up</b>	Rezidivfrei, verstorben nach Tumorprogression oder Rezidiv, Rezidive, Tumorprogression trotz leitliniengerechter Therapie (=kein Ansprechen auf die Therapie und Tumorprogression von Anfang an) ohne Information über Tod, keine Angabe
<b>Rezidiv</b>	Nein, ja, Tumorprogression trotz leitliniengerechter Therapie, keine Angabe
<b>Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven</b>	In Monaten

Der Lymphknotenstatus wurde mittels CT oder intraoperativ histologisch bestimmt. Im Rahmen der Erhebung des HPV-Status konnten fast keine Daten zum HPV-Typ 18 erhoben werden. Daher wurde die Auswertung auf keine Angabe, negativ oder HPV-Typ 16 positiv beschränkt. Patientinnen der Periode 1 wurden zudem erst im weiteren Verlauf der

Erkrankung auf das Virus getestet. Patientinnen mit vorliegenden Daten aus Periode 2 erhielten im Rahmen der Erstdiagnose einen präoperativen HPV-Abstrich.

Die Angaben zum Tumorstadium konnten nicht einheitlich erhoben werden, sondern wurden den Ambulanzberichten und größtenteils den vorliegenden postoperativen Arztbriefen entnommen. Da die überarbeitete FIGO-Klassifikation erst 2018 festgelegt wurde, erfolgte die Einteilung in die FIGO-Stadien noch nach der zu diesem Zeitpunkt gültigen FIGO-Klassifikation.

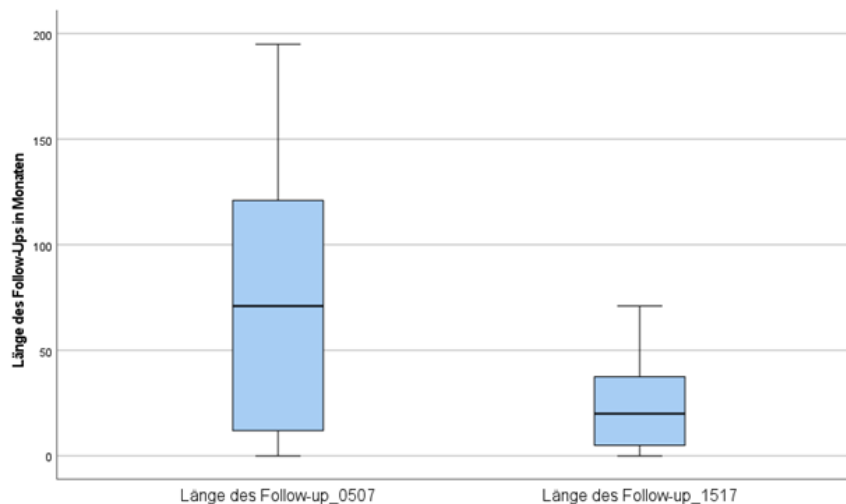
## **2.6 Statistische Auswertung der Daten**

Alle Messdaten wurden aus der openMEDOCS-Datenbank extrahiert, zur weiteren Analyse in eine Microsoft Excel-Tabelle übertragen, anschließend anonymisiert und verschlüsselt abgespeichert. Nach entsprechender Filterung und Codierung der Daten wurde eine endgültige Liste für beide Zeiträume in Microsoft Excel erstellt und anschließend in das Programm IBM SPSS Statistics 26 eingepflegt. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt. Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik untersucht. Dabei wurden Häufigkeiten analysiert und Zusammenhänge mittels Kreuztabellen erstellt. Um die dazugehörigen Abbildungen zu erstellen, wurden die Ergebnisse wiederum in Microsoft Excel exportiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Erkrankungsalter und Betreuungsdauer

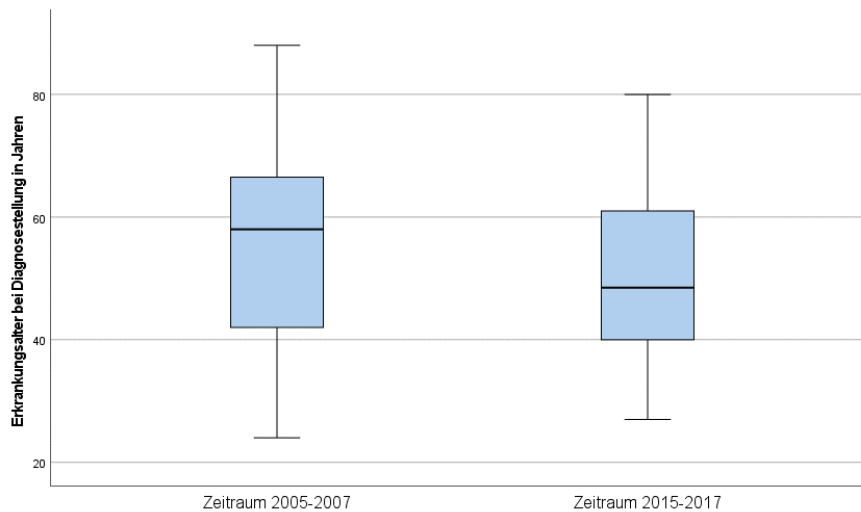
Insgesamt wurden 139 Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom in die Datenauswertung einbezogen. Die Stichprobe teilte sich in 68 Datensätze aus der Periode 1 (2005-2007) und 71 Datensätze aus der Periode 2 (2015-2017) auf. Die vorhandenen Patientinnen-Daten wurden bis zum Jahr 2021 nachverfolgt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit ab Diagnosestellung betrug im Zeitraum 1 6 Jahre (Standardabweichung (SD) 1-11 Jahre, Median (MED) 5 Jahre 11 Monate), wobei das Maximum bei 14-16 Jahren Nachbeobachtungszeit lag. In Periode 2 betrug die Nachbeobachtungszeit von 0 bis 71 Monate mit einem Mittelwert von 2 Jahren (SD 5-43 Monate, ED 1 Jahr und 8 Monate). *Abbildung 4* stellt die jeweilige Beobachtungszeit nach der Diagnosestellung dar.



*Abbildung 4 Beobachtungszeitraum nach Diagnosestellung*

Das mittlere Erkrankungsalter lag in Periode 1 bei 56 Jahren (SD 41-71 Jahre, MED 58 Jahre) und in Periode 2 bei 51 Jahren (SD 37-65 Jahre, MED 48 Jahre). In den Jahren 2005-2007 war die jüngste Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose 24 Jahre alt. Im Vergleich dazu war die jüngste Patientin in den Jahren 2015-2017 27 Jahre alt. 50 Prozent der Patientinnen

erkrankten in Periode 1 im Alter zwischen 42 und 67 Jahren und in Periode 2 im Alter zwischen 39 und 61 Jahren. *Abbildung 5* zeigt die Verteilung des Erkrankungsalters.



*Abbildung 5* Verteilung des Erkrankungsalters

### 3.2 Diagnostik

Bei 63,2% der Daten aus Zeitraum 1 und bei 43,7% der Daten aus Zeitraum 2 liegen keine Angaben zur vorsorglichen gynäkologischen Untersuchungen vor. Die Auswertung der diagnostischen Parameter zeigt, dass von den Patientinnen mit vorhandenen Angaben, 52% der Patientinnen in Zeitraum 1 und 70% der Patientinnen in Zeitraum 2 zu regelmäßigen vorsorglichen gynäkologischen Kontrollen gingen. Im Zeitraum 1 lag bei 20% der Patientinnen der letzte Kontrolltermin weniger als 1-5 Jahre und bei 28% der letzte Kontrolltermin zwischen 5 und 10 Jahren zurück. Zeitraum 2 zeigte, dass jeweils der letzte Kontrolltermin bei 15 % der Patientinnen weniger als 1-5 Jahre bzw. 5-10 Jahre zurück lag.

#### 3.2.1 Tumorstadium

Die erhobenen Tumorstadien der Erkrankung wurden, wie in Kapitel 2.5 erklärt vorwiegend intraoperativ, aber auch klinisch festgelegt. Wie aus *Tabelle 4* hervorgeht, war das Stadium FIGO Ib1 mit 27,9% bzw. 19 von 68 Patientinnen das häufigste Tumorstadium bei Diagnosestellung im Zeitraum 2005-2007. Am zweithäufigsten war das Stadium FIGO IIIb mit 19,1% (n=13), gefolgt vom Stadium FIGO IIb mit 16,2% (n=11). Am seltensten wurden die Stadien FIGO Ib und Ib3 mit jeweils 1,5% (n=1) diagnostiziert. Auch in Periode 2 wurde die Erkrankung bei 22 der 71 Patientinnen (31%) im FIGO-Stadium Ib1 diagnostiziert. Das FIGO-Stadium IIb lag bei 12 Patientinnen bzw. 16,9% vor. Am dritthäufigsten wurde das Karzinom mit einem Anteil von 12,7% (n=9) im FIGO-Stadium IIIb diagnostiziert. Demgegenüber konnte nur bei einer Patientin das Karzinom im Stadium IIIa nachgewiesen

werden. Mit einem Anteil von 1,4% entspricht Stadium IIIa dem am seltensten diagnostizierten Stadium in diesem Zeitraum.

Tabelle 4 Tumorstadium bei Erstdiagnose

Tumorstadium	Zeitraum 2005 bis 2007		Zeitraum 2015 bis 2017	
	Häufigkeit	Anteil in Prozent	Häufigkeit	Anteil in Prozent
<b>FIGO Ia1</b>	4	5,9	6	8,5
<b>FIGO Ib</b>	1	1,5	2	2,8
<b>FIGO Ib1</b>	19	27,9	22	31,0
<b>FIGO Ib2</b>	3	4,4	8	11,3
<b>FIGO Ib3</b>	1	1,5	0	0
<b>FIGO IIa</b>	4	5,9	4	5,6
<b>FIGO IIb</b>	11	16,2	12	16,9
<b>FIGO IIIa</b>	4	5,9	1	1,4
<b>FIGO IIIb</b>	13	19,1	9	12,7
<b>FIGO IVa</b>	3	4,4	2	2,8
<b>FIGO IVb</b>	5	7,4	5	7,0
<b>Gesamt</b>	68	100,0	71	100,0

Bei Patientinnen mit einem Erkrankungsalter zwischen 30 und 60 Jahren wurde der Tumor im ersten Zeitraum am häufigsten im Stadium FIGO Ib1 diagnostiziert. Zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr trat das Karzinom am häufigsten im Stadium FIGO IIIb auf. Auch im zweiten Zeitabschnitt wurde der Tumor im Alter zwischen 30 und 50 Jahren am häufigsten im Stadium FIGO Ib1 diagnostiziert. Zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr wurde der Tumor am häufigsten im Stadium FIGO IIb entdeckt, während zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr das Karzinom gleich häufig in den Stadien FIGO IIb, FIGO IIIb und FIGO IVb auftrat.

### 3.2.2 HPV-Status

Neben dem Tumorstadium wurde im Zuge der Diagnostik auch der HPV-Status erhoben. Von den 68 Patientinnen in Periode 1 enthielten 57 Datensätze (84 %) keine Angaben zum Virusstatus. Bei 3 der getesteten Frauen (27%) war der HPV-Status negativ und 8 Patientinnen (73%) wurden positiv auf HPV 16 getestet. Im Zeitraum 2015 bis 2017 waren hingegen 86,6% der getesteten Patientinnen (n=26) positiv auf den Hochrisiko-Typ 16 und 13,4% (n=4) negativ. Bei 41 Patientinnen (57,7%) wurde der Status nicht bestimmt.

### 3.2.3 Lymphknoten-Status

Die Daten zum Lymphknotenstaging zeigten, dass in der ersten Periode bei 25% der Patientinnen (n=17) keine Angaben zu einem Lymphknotenbefall in der openMEDOCS-

Datenbank dokumentiert wurden. Bei 54,9% (n=28) konnte jedoch ein negativer und bei weiteren 17,6% (n=9) ein positiver Lymphknotenstatus ermittelt werden. Während die pelvine Lymphknotenregion bei 0,7% (n=4) befallen war, wiesen die paraaortalen Lymphknoten mit 0,3% (n=2) und die retroperitonealen Lymphknoten mit 0,1% (n=1) aller Angaben einen geringeren Befall auf. Eine Infiltration der Harnblase, der Adnexe oder des Parametriums lag bei 1% (n=5) der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor. Bei 0,3% (n=2) der Patientinnen war die Erkrankung bereits mit Metastasen in der Leber oder supraclavikulär fortgeschritten. Im Zeitraum 2 lagen im Vergleich nur bei 9,9% (n=7) der Patientinnen keine Angaben zum Lymphknotenbefall im Datensatz vor. Neben 51,5% (n=33) negativen Lymphknotenbefunden konnten bei 17,1% (n=11) der Patientinnen positive Lymphknoten festgestellt werden. Die pelvinen Lymphknoten waren in 18,7% (n=12) und die paraaortalen Lymphknoten in 0,3% (n=2) der Fälle befallen. Bei 0,6% (n=4) der Patientinnen infiltrierte das Zervixkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits die Harnblase, die Adnexen oder das Parametrium. Weitere 0,3% (n=2) der Patientinnen hatten bereits Metastasen.

### **3.3 Therapie**

Im Zeitraum 2005-2007 wurde bei 4,4% (n=3) der Patientinnen die Art der Therapie nicht dokumentiert. 51,5% (n=35) der Frauen wurden primär operativ und 44,1% (n=30) primär mit Radiochemotherapie behandelt. In Periode 2 hingegen wurde nur für 2,8% (n=2) der Patientinnen keine Therapieform erhoben. 47,9% (n=34) wurden primär operativ und 49,3% (n=35) primär mit Radiochemotherapie behandelt. *Abbildung 6* zeigt die gewählte Primärtherapie in den beiden verglichenen Zeiträumen.

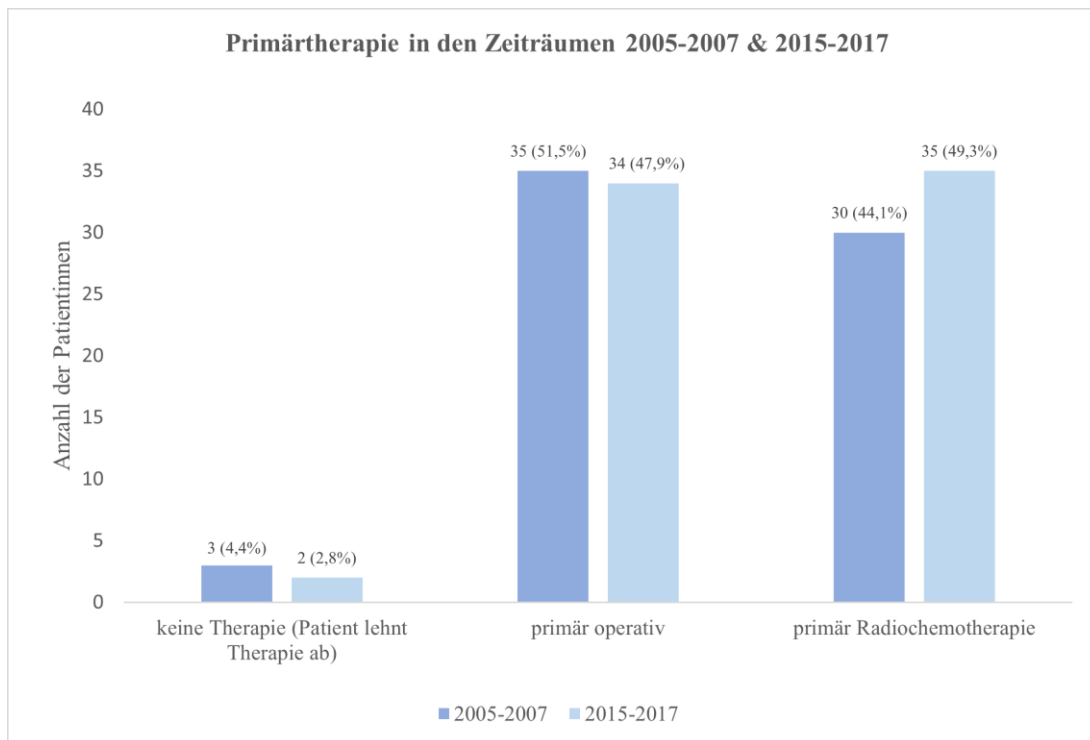


Abbildung 6 Art der Primärtherapie

Die Datenauswertung zeigt, dass die primäre operative Therapie in Perioden 1 und 2 fast nur in den Tumorstadien FIGO Ia1 bis IIb eingesetzt wurden. In beiden Perioden wurde am häufigsten im Stadium Ib1 (n=18) primär chirurgisch behandelt. Die primäre Radiochemotherapie wurde in Periode 1-mit Ausnahme von zwei Patientinnen im Stadium Ib2- ab dem Stadium IIa eingesetzt. In Periode 2 wurde ab dem Tumorstadium FIGO Ib1 primär radiochemotherapeutisch behandelt, wobei die größten Fallzahlen das Stadium IIb betrafen. *Abbildung 7* veranschaulicht die Anwendung der Primärtherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

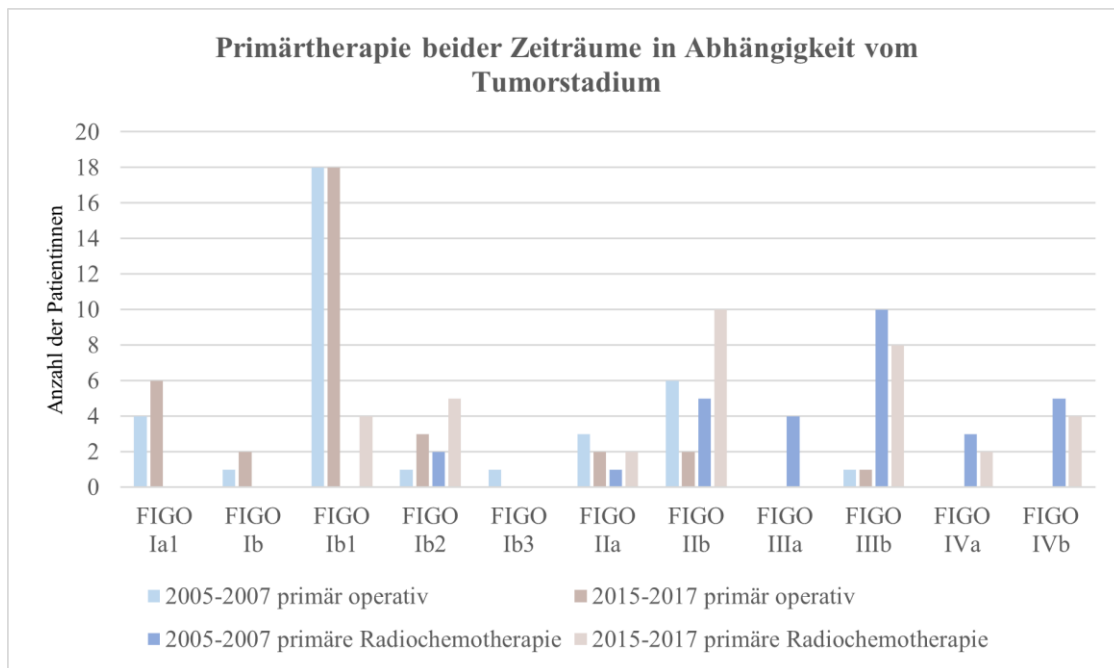


Abbildung 7 Primärtherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Wie in *Abbildung 8* beschrieben, wurden die Patientinnen hinsichtlich der operativen Therapie mit 45,6% (n=31) im Zeitraum 1 und 45,1% (n=32) im Zeitraum 2 am häufigsten primärtherapeutisch mit einer Wertheim-Meigs-Operation behandelt. Davon wurden in Periode 1 74% (n=23) der Patientinnen laparoskopisch und 26% (n=8) offen-chirurgisch, in Periode 2 78% (n=25) laparoskopisch und 22% (n=7) offen-chirurgisch operiert. 5,9% (n=4) der Fälle in Periode 1 und 2,8% (n=2) der Fälle in Periode 2 erhielten eine Konisation.

Die radiochemotherapeutische Behandlung teilt sich in der Periode 1 in primäre Radiochemotherapie bei 30,9% (n=21), palliative Chemotherapie bei 4,4% (n=3), palliative Radiotherapie bei 7,4% (n=5) und primäre Radiotherapie bei 1,5% (n=1) der Fälle auf. In Periode 2 wurden 33,8% (n=24) der Patientinnen einer primären Radiochemotherapie, 8,5% (n=6) der Patientinnen einer palliativen Chemotherapie und 7,0% (n=5) der Patientinnen einer palliativen Strahlentherapie unterzogen.

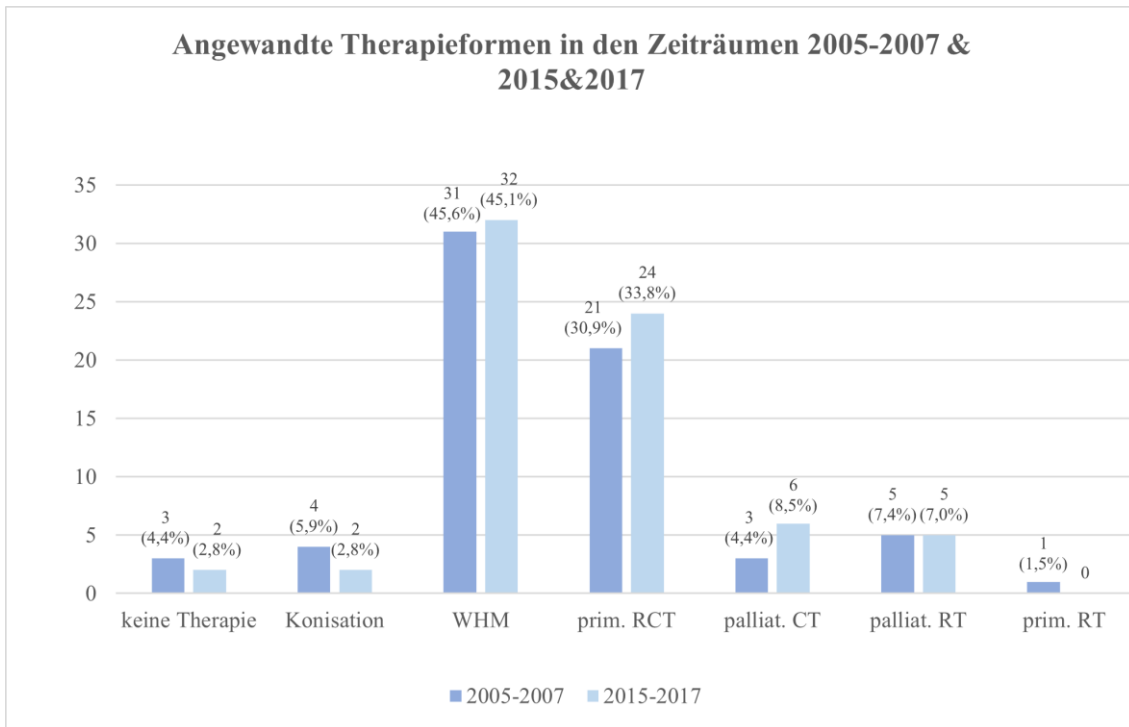


Abbildung 8 Art der operativen Therapie oder Radio(chemo)therapie

Die Konisation wurde in beiden Perioden vorwiegend bei Patientinnen im FIGO-Stadium Ia1 durchgeführt, die Wertheim-Meigs-Operation wurde in beiden Zeiträumen vorwiegend in den Tumorstadien Ia1 bis IIb eingesetzt. In beiden Perioden wurde diese Operation jeweils einmal für das Stadium FIGO IIIb eingesetzt. *Abbildung 9* zeigt die Art der operativen Therapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium.

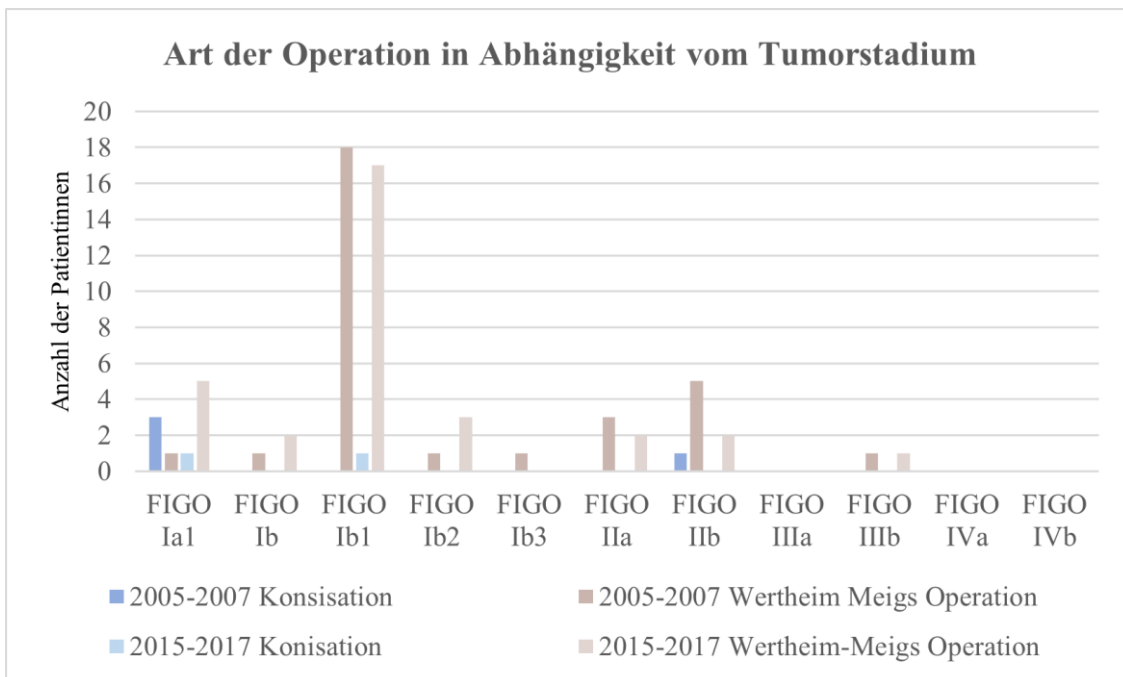


Abbildung 9 Art der Operation in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die Radiochemotherapie wurde in Periode 1 ab dem Stadium Ib2 verwendet, wobei sie am häufigsten im Stadium IIIb (n=10) eingesetzt wurde. In Periode 2 wurde ab dem Stadium Ib1 radiochemotherapeutisch therapiert. Am häufigsten kam die Therapieform im Stadium FIGO IIb (n=9) zum Einsatz.

Bei den primär nach Wertheim Meigs operierten Patientinnen wird zusätzlich unterschieden, ob die Operation mit oder ohne Entfernung der Adnexe durchgeführt wurde. Im Zeitraum 1 betraf dies 31 Patientinnen (siehe Abb. 8). Davon wurden 67,7% (n=21) mit Entfernung der Adnexe und 32,3% (n=10) ohne Entfernung der Adnexe behandelt. In den Jahren 2015 bis 2017 wurden von den 32 Patientinnen 78,1% (n=25) mit und 21,9% (n=7) ohne Adnexektomie operiert. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Adnexektomie betrug 55 Jahre (SD 11,2 Jahre, MED 44 Jahre) in Zeitraum 1 und 47 Jahre (SD 13,5 Jahre, MED 57 Jahre) in Zeitraum 2. Die Patientinnen ohne Adnexektomie waren in beiden Zeiträumen jeweils jünger als 42 Jahre.

Von den 21 Patientinnen, die in den Jahren 2005 bis 2007 eine primäre Radiochemotherapie erhielten, wurde die Mehrheit, 79,2% (n=19), mit einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin behandelt. Im Zeitraum 2015-2017 betraf dies 24 Patientinnen, davon wurden 63,3% (n=19) nach diesem Schema behandelt. Im Zeitraum 1 erhielten 8,3% (n=2) eine Radiochemotherapie mit dem Wirkstoff 5-Fluoruracil. Anstelle dieses Chemotherapeutikums wurde in Periode 2 in 16,7% (n=5) der Fälle Carboplatin angewandt. Wurde primär keine simultane Radiochemotherapie, sondern eine rein palliative Chemotherapie eingesetzt, erhielten in der ersten Periode 8,3% (n=2) der betroffenen Fälle Carboplatin oder eine Kombination von Cisplatin mit Bleomycin (4,2% (n=1)). In der zweiten Periode wurde Carboplatin und Cisplatin plus Bleomycin gleich häufig, bei jeweils 6,7% (n=2) der Patientinnen eingesetzt. Eine Tripeltherapie mit Cisplatin, Taxol und Avastin wurde bei ebenfalls 6,7% (n=2) der Patientinnen durchgeführt. *Abbildungen 10 und 11* zeigen die Art der primären Radiochemotherapie bzw. der palliativen Therapie beider Zeiträume.

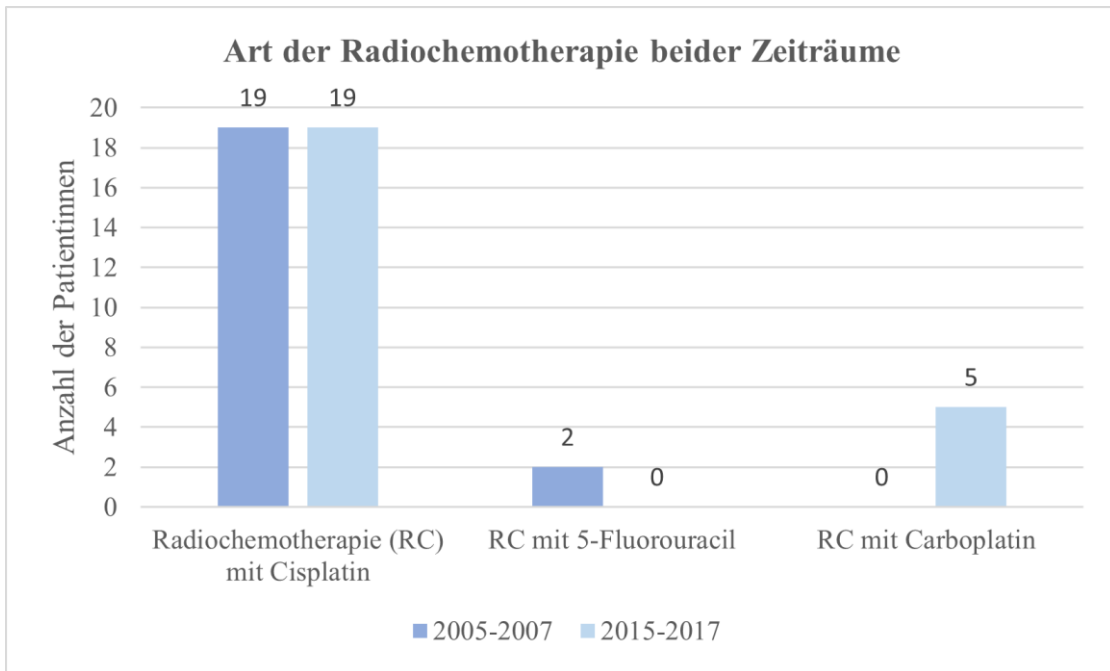


Abbildung 10 Art der Radiochemotherapie beider Zeiträume

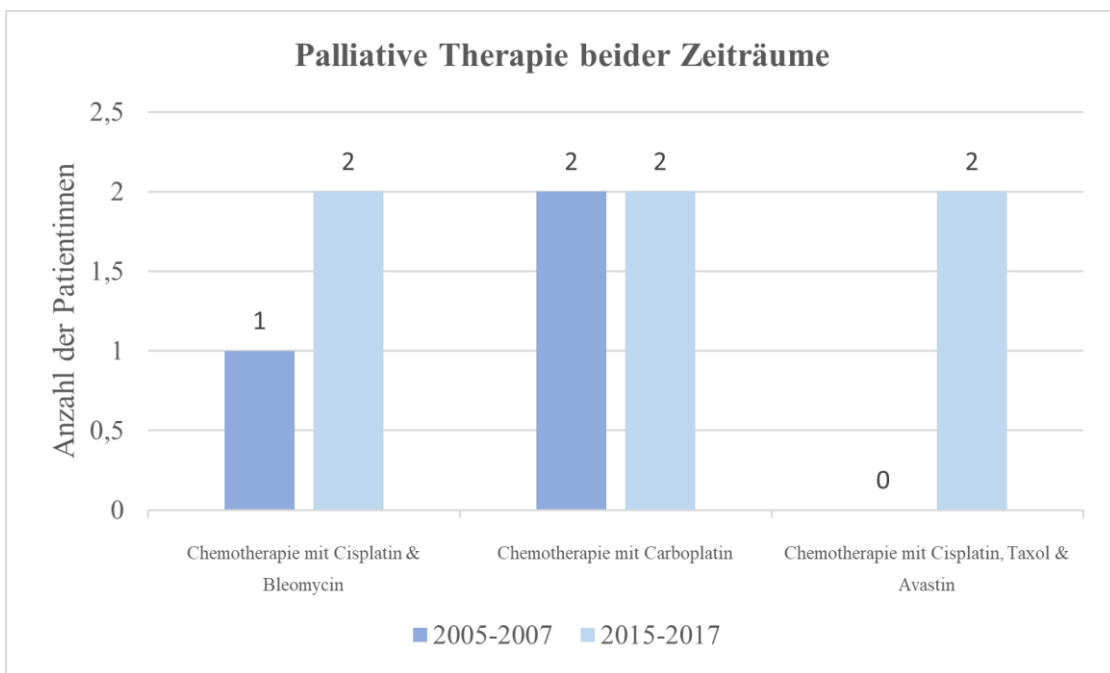


Abbildung 11 Palliative Therapie beider Zeiträume

Bei negativem Lymphknotenstatus wurde in beiden Zeitperioden mehrheitlich primär chirurgisch behandelt (2005-2007 n=25 primär chirurgisch und n=3 primär radiotherapeutisch, 2015-2017 n=25 primär chirurgisch und n=8 radiotherapeutisch). Bei einem positiven Lymphknotenstatus hingegen wurden in Periode 1 n=8 Patientinnen operativ und n=14 Patientinnen radiochemotherapeutisch behandelt.

### **3.3.1 Neoadjuvante & adjuvante Therapie**

Im Rahmen der Therapie wurden in der ersten Periode drei neoadjuvante Behandlungen durchgeführt, zwei mit neoadjuvanter Chemotherapie und eine mit neoadjuvanter Radiochemotherapie. Alle drei Behandlungen wurden bei Patientinnen durchgeführt, die sich anschließend einer Wertheim-Meigs-Operation unterzogen. Im zweiten Zeitraum erhielt von 71 Patientinnen nur eine Patientin eine neoadjuvante Therapie in Form einer neoadjuvanten Chemotherapie. Diese wurde vor der weiteren operativen Behandlung mittels Trachelektomie bei bestehendem Kinderwunsch durchgeführt.

Im Zeitraum 2005-2007 wurden 39,7% (n=27) der Frauen adjuvant behandelt. Am häufigsten wurde eine adjuvante Radiochemotherapie (33,3% (n=9)) durchgeführt, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (29,6% (n=8)). Die adjuvante Radiochemotherapie kam vorwiegend bei Patientinnen zum Einsatz, wo intraoperativ positive Lymphknoten diagnostiziert wurden. Eine adjuvante Radiotherapie wurde bei 14,8% (n=4) der betroffenen Patientinnen durchgeführt. In 4,4% (n=3) der Fälle konnten keine Daten zur adjuvanten Therapie erhoben werden. Im Zeitraum 2015-2017 wurden 33,8% (n=24) der Patientinnen adjuvant behandelt und für 7,0% (n=5) der Daten konnten keine Werte erhoben werden. 45,8% (n=11) der adjuvant behandelten Patientinnen erhielten eine adjuvante Radiochemotherapie, 37,5% (n=9) der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie und 0,4% (n=1) der Patientinnen eine adjuvante Radiotherapie. Andere Interventionen wie eine Nephrostomie im palliativen Setting, oder eine diagnostische Lymphknotenentfernung oder Kürettage wurden in Periode 1 bei 22,2% (n=6) und in Periode 2 bei 12,5% (n=3) der Patientinnen durchgeführt.

Im ersten Zeitraum wurden adjuvante Therapien nach 48,6% (n=17) aller chirurgischen Eingriffe durchgeführt. Im zweiten Zeitraum wurden 44,0% (n=15) der Patientinnen nach primärer Operation adjuvant behandelt. Nach primärer Radiochemotherapie wurden 33,3% (n=10) in Periode 1 und 31,5% (n=11) in Periode 2 adjuvant behandelt.

In Periode 1 erhielten Patientinnen mit FIGO-Stadium IIB (n=7) am häufigsten eine adjuvante Therapie. In Periode 2 betraf dies am häufigsten Patientinnen (n=10) im Stadium Ib1.

### **3.4 Rezidiventwicklung**

Die Patientinnen wurden in Periode 1 14-16 Jahre lang und in Periode 2 insgesamt 5 Jahre und 11 Monate lang nachbeobachtet. Im ersten Zeitraum blieben 57,4% (n=39) der Patientinnen über den gesamten Beobachtungszeitraum rezidivfrei. 22,1% (n=15) der

Frauen entwickelten ein Rezidiv und 14,7% (n=10) sprachen nicht auf die Primärtherapie an und hatten dadurch von Anfang an eine kontinuierliche Tumorprogression. Bei 5,9% (n=4) der Patientinnen konnten keine Angaben zum Rezidiv getroffen werden 29,4% (n=20) der Patientinnen verstarben im Beobachtungszeitraum an den Folgen der Erkrankung. 15 der 20 verstorbenen Patientinnen starben innerhalb der ersten 3 Jahre. Das durchschnittliche Sterbealter lag bei 62 Jahren (SD 3,4 Jahre, MED 64 Jahre). Für weitere 1,5% (n=1) der Patientinnen mit Tumorprogression von Diagnosestellung an liegen keine Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung vor. Rezidive traten im Mittel 1 Jahr und 10 Monate (SD 2 Jahre, MED 1 Jahr und 1 Monat) nach der Primärtherapie auf, wobei das früheste Rezidiv nach 5 Monaten, das späteste nach 7 Jahren und 1 Monat festgestellt wurde. Die meisten Rezidive traten nach primärer Radiochemotherapie auf (n=7) und nach primärer Wertheim-Meigs-Operation gab es 3 Rezidivfälle. Während die meisten Rezidive nach primärer Radiochemotherapie innerhalb der ersten 15 Monate nach der Therapie auftraten, traten die Rezidive nach einer operativen Therapie zwischen dem 17. und 20. Monat danach auf.

In der Nachbeobachtungszeit des Zeitraumes 2015-2017 blieben 50,7% (n=36) der Patientinnen rezidivfrei. 18,3% (n=13) der Patientinnen erlitten ein Rezidiv, weitere 21,1% (n=15) sprachen nicht auf die Therapie an und hatten von Anfang an eine Tumorprogression. Im Beobachtungszeitraum verstarben 21,1% (n=15) der Patientinnen an der Erkrankung, davon 8 in den ersten 3 Jahren nach der Diagnosestellung. Das durchschnittliche Sterbealter in dieser Periode lag bei 58 Jahren (SD 4,4, MED 57). Bei 2,8% (n=2) der Frauen mit Tumorprogression von Beginn der Erkrankung an liegen keine Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf vor. Bei 9,9% (n=7) der Patientinnen in Periode 2 liegen keine Angaben zum Follow-Up vor. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 1 Jahr und 2 Monate (SD 8 Monate, MED 11 Monate). Die Rezidive manifestierten sich frühestens 3 Monate und spätestens 32 Monate nach Diagnosestellung und Behandlung. Die höchsten Rezidivzahlen gab es nach primärer Radiochemotherapie (n=8). 4 Rezidivpatientinnen unterzogen sich primär einer Wertheim-Meigs-Operation. In Periode 2 traten die meisten Rezidive nach primärer Radiochemotherapie nach 4-10 Monaten auf und nach operativer Therapie nach 20 bzw. 24-32 Monaten auf. *Abbildung 12* zeigt die entstandenen Rezidive beider Zeiträume in Zusammenhang mit den FIGO-Stadien.

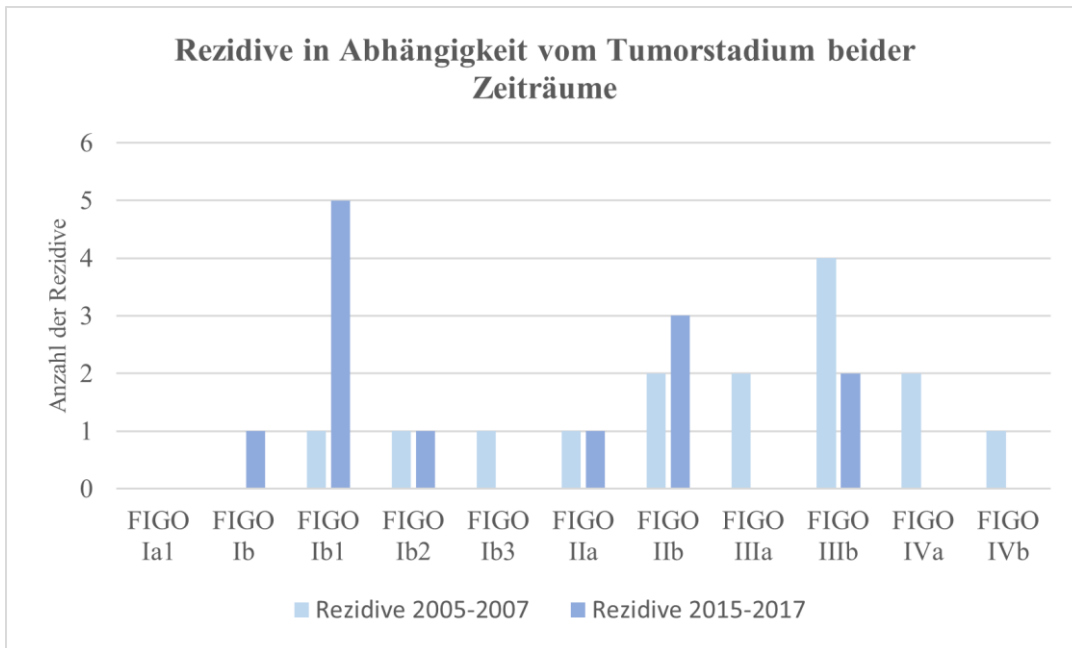


Abbildung 12 Rezidive in Zusammenhang mit den FIGO-Stadien beider Zeiträume

In *Abbildung 13* sind die Krankheitsverläufe und die Anzahl der Rezidive in den beiden Zeiträumen gegenübergestellt.

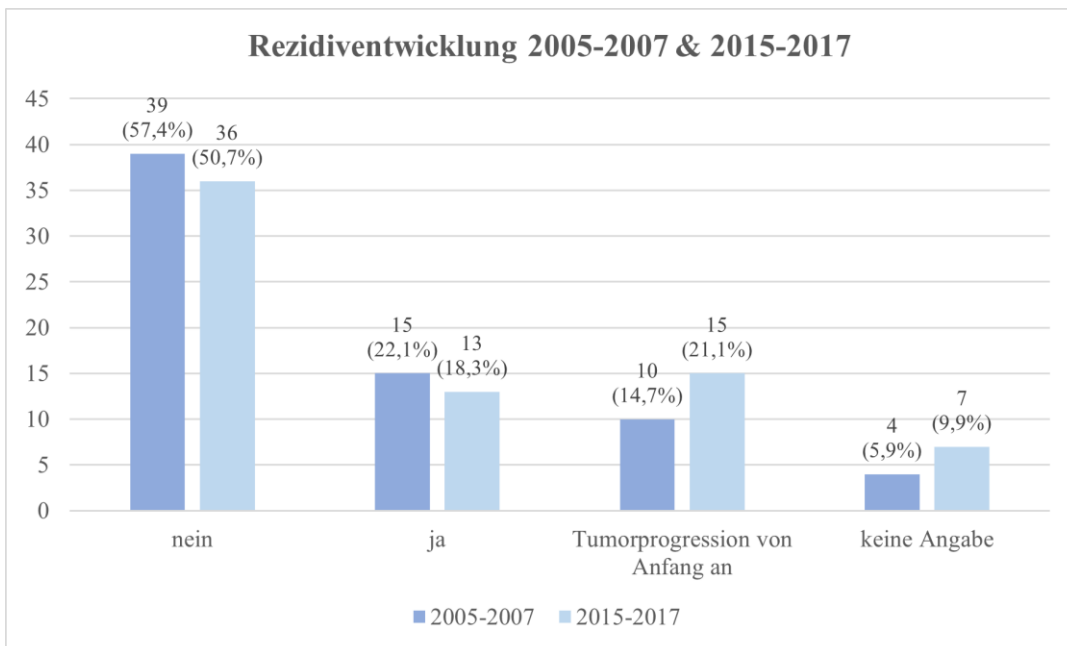


Abbildung 13 Rezidiventwicklung in beiden Zeiträumen

Werden die Ergebnisse des Follow-Up hinsichtlich Anwendung einer adjuvanten Therapie verglichen, zeigt sich, dass in Periode 1 am meisten Rezidive (n=2) bei Patientinnen ohne adjuvante Therapie auftraten. In Periode 2 traten die meisten Rezidive (n=3) entweder bei Patientinnen ohne adjuvanter Behandlung oder bei Patientinnen nach einer adjuvanten Chemotherapie auf.

## **4 Diskussion**

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der empirischen Datenerhebung mit den theoretischen Erkenntnissen verglichen.

### **4.1 Erkrankungsalter und Inzidenz**

Das durchschnittliche Erkrankungsalter (56 Jahre) in der Periode 2005-2007 der Patientinnen des Universitätsklinikums Graz lag 13 Jahre über dem in der Literatur beschriebenen mittleren Erkrankungsalter (43 Jahre) zu dieser Zeit (9). In der Periode 2015-2017 lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 51 Jahren, Die jüngste Patientin der Periode 1 war um 3 Jahre jünger als die jüngste Patientin der Periode 2. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Stichprobe 1 entsprach nicht den damaligen Vergleichsdaten, sondern vielmehr dem derzeit gültigen durchschnittlichen Erkrankungsalter von 55 Jahren (1).

Mit 68 Neuerkrankungen in Periode 1 und 71 Neuerkrankungen in Periode 2 kann an der Universitätsklinik Graz kein Rückgang der Inzidenz in diesen 10 Jahren festgestellt werden, die vielmehr gering angestiegenen Inzidenzzahlen stimmen mit den von Tsikouras et al. (2016) in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen überein (3,8).

### **4.2 Diagnostik**

Die empirischen Ergebnisse zeigen, dass die Patientinnen im Laufe der Jahre häufiger regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch nahmen. Dies könnte auf eine Verbesserung der staatlichen Vorsorgeprogramme, eine bessere Zugänglichkeit oder auch auf ein allgemein weiter verbreitetes Wissen über das HP-Virus zurückzuführen sein (8,93). Zu beachten ist, dass insbesondere für den ersten Untersuchungszeitraum in den meisten Fällen keine Informationen über durchgeführte Präventions- oder Kontrollmaßnahmen dokumentiert wurden.

In beiden Zeiträumen wurde die Erkrankung am häufigsten im Stadium Ib1 diagnostiziert. In beiden Perioden zeigt sich eine Korrelation zwischen Erkrankungsalter und Tumorstadium: In Periode 1 wurde unter dem 60. Lebensjahr am häufigsten ein Tumorstadium Ib1 diagnostiziert, bei über 60-jährigen Patientinnen am häufigsten ein Stadium IIIb. 2015-2017 wurde die Erkrankung bei Patientinnen bis zum 50. Lebensjahr am häufigsten im Stadium Ib1 diagnostiziert, zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr das Stadium IIb und bis zum 70. Lebensjahr in den Stadien IIb, IIIb und IVb. Daten der Statistik Austria zeigen, dass in Österreich im Zeitraum von 2015-2017 jedes zweite Karzinom bereits in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert werden konnte. 22,6% der Zervixkarzinome waren zum Zeitpunkt der Diagnose allerdings bereits in einem zumindest regional

fortgeschrittenen Stadium (94). Diese Daten bilden sich auch in den empirischen Ergebnissen ab. In Periode 1 wurden 41,2% und in Periode 2 53,6% der Karzinome in einem frühen Tumorstadium diagnostiziert. Das FIGO-Stadium Ib3 wurde erst in die Klassifikation aufgenommen und wurde daher in der Stichprobe nicht häufig diagnostiziert.

In beiden Perioden wurde der HPV-Status der Patientinnen erhoben, allerdings zeigt die Auswertung der Daten, dass insbesondere in Periode 1 nur ein geringer Anteil der Patientinnen (16%) auf das Virus getestet wurde. Dies kann auf die späte Einführung des HPV-Tests zurückgeführt werden- Patientinnen der ersten Periode konnten erst im Rahmen der weiteren Nachbeobachtung und -behandlung getestet werden (19). Zehn Jahre später war die Testungsrate bereits deutlich höher, was mit der zunehmenden Verbreitung der HPV-Testung korreliert (34,35).

Wie bereits in der Theorie beschrieben, kann in den vorliegenden Stichproben der Befall der pelvinen Lymphknoten vor den paraaortalen Lymphknoten nachgewiesen werden (12). Die Daten zeigen, dass in beiden Zeiträumen etwa gleich viele Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasierte Karzinome aufwiesen. Die kleine Anzahl aber (n=8 bzw. n=7) deutet darauf hin, dass auch 2005-2007 schon gute Vorsorgemaßnahmen in Österreich etabliert waren.

Wie in der AWMF-Leitlinie (2021) empfohlen, wurden die Patientinnen in beiden Zeiträumen bei negativem Lymphknotenstatus überwiegend primär operativ und bei positivem Lymphknotenstatus nach dem operativen Staging primär radiochemotherapeutisch behandelt (1).

### **4.3 Art der Primärtherapie**

In der Wahl der primären Therapieform zeigten sich in den beiden untersuchten Zeiträumen Unterschiede, auch wenn beide Therapien (primär chirurgisch, primär radiochemotherapeutisch) ähnlich häufig angewendet wurden. In Periode 1 überwiegte die primär operative Therapie um 7,1% gegenüber der primären Radiochemotherapie. Zu beachten ist jedoch, dass in dieser Periode bei fast doppelt so vielen Patientinnen keine Angaben zur Therapieform gemacht wurde. In Periode 2 hingegen wurden Patientinnen um 1,4% häufiger mit einer primären Radiochemotherapie als mit einer primären Operation behandelt.

Im Vergleich der Perioden wird ersichtlich, dass in Periode 1 um 3,6% Patientinnen häufiger primär operativ, während in Periode 2 um 5,1% Patientinnen häufiger primär radiochemotherapeutisch behandelt wurden. Wird die Primärtherapie auf die häufigsten

Tumorstadien in beiden Perioden bezogen und mit der in den Leitlinien empfohlenen Therapie verglichen, so zeigt sich, dass in beiden Perioden an der Universitätsklinik Graz leitlinienkonform behandelt wurde (1).

Die operative Versorgung erfolgte in beiden Zeiträumen am häufigsten in Form einer Wertheim-Meigs-Operation. In beiden Zeiträumen wurden über 70% der betroffenen Patientinnen laparoskopisch und nur 26% (Periode 1) bzw. 22% (Periode 2) offen-chirurgisch behandelt. Diese Daten stimmen mit Daten aus Deutschland überein, welche zeigen, dass auch hier deutlich mehr minimal-invasiv als offen-chirurgisch operiert wurde (1). Im Vergleich mit den Empfehlungen zur abdominalen Versorgung (Ramirez et al., 2018) und der 3-Jahres-Mortalitätsrate der Stichproben lässt sich ableiten, dass nicht wie bei Ramirez et al. (2018) die Überlebensrate der minimalinvasiv behandelten Patientinnen, sondern umgekehrt die Mortalität in der Stichprobe gesunken ist, obwohl weniger offen-chirurgisch operiert wurde (65). Die Daten sprechen eher für eine Bevorzugung der laparoskopischen Operation, wie sie auch von Wang et al. (2015) empfohlen wird (68). Entgegen der Annahme von Burmeister et al. (2022) und der aktuell gültigen Leitlinie lässt sich aus der Stichprobe keine einheitliche Empfehlung für die abdominale Operation ableiten (1,50). Für eine valide Aussage sind eine größere Stichprobe und eine längere Nachbeobachtungszeit sowie Berechnung der Mortalitäts- und Rezidivraten erforderlich. Daher ist das Ergebnis der Stichprobe nicht aussagekräftig und spricht weder für die offen-chirurgische noch die laparoskopische Therapie.

Die Datenauswertung zeigt, dass bei der Mehrzahl der Patientinnen ebenfalls eine Adnektomie vorgenommen wurde -bei 67,7% in der ersten Periode und bei 78,1% in der zweiten Periode. Die Adnexen sollten bei Operationen vor Beginn der Menopause belassen werden. Da das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Adnektomie in den Stichproben 55 bzw. 47 Jahre betrug und in beiden Zeiträumen die Adnexen bei Patientinnen jünger als 42 Jahre belassen wurden, wurde gemäß den Empfehlungen behandelt und damit auch das Risiko, nachfolgend an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, reduziert (1,54).

In Periode 1 erhielten Patientinnen um 3,1% häufiger eine Konisation als in Periode 2. Da diese Therapieform vor allem im Stadium Ia1 eingesetzt wird und sich in beiden Perioden gemeinsam insgesamt 84% der betroffenen Patientinnen in diesem Stadium befanden, kann daraus geschlossen werden, dass im Universitätsklinikum Graz den Therapiestandards gemäß behandelt wurde (1).

In beiden Zeiträumen erhielten die meisten Patientinnen, die primär mit Radio(chemo)therapie behandelt wurden, eine simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin.

Dabei wurden in Periode 2 um 3,7% mehr Patientinnen palliativ behandelt als in Periode 1. Die Mehrheit der Patientinnen (7,4%) wurde dabei mit einer palliativen Strahlentherapie anstelle einer palliativen Chemotherapie behandelt. Im Vergleich dazu wurden Patientinnen in Periode 1 sogar um 2,6% häufiger mit palliativer Strahlentherapie als mit palliativer Chemotherapie behandelt. Dies deutet darauf hin, dass sich die Therapie im palliativen Setting über die Jahre hinweg veränderte. Aktuelle Studien bestätigen, dass die Chemotherapie mittlerweile die bevorzugte Erstlinientherapie bei einem metastasierten Zervixkarzinom ist (1,50,95). Obwohl die alleinige Strahlentherapie nicht häufig angewendet wird, zeigen z. B. Wiley et al. (2022), dass sie in der palliativen Situation durchaus eingesetzt werden kann und einen lebensverlängernden bzw. schmerzlindernden Nutzen für Patientinnen hat (1,59–61,95).

Als palliative Chemotherapie wurden, wie auch von Hirte et al. (2015) empfohlen, sowohl 2005-2007 als auch 2015-2017 Kombinationstherapien von Cisplatin mit anderen Chemotherapeutika wie Bleomycin eingesetzt (71). Neben diesen Kombinationen wurden allerdings auch Monotherapien durchgeführt. Entgegen den Empfehlungen von Burmeister et al. (2022), wurde hierbei nicht vorwiegend Cisplatin, sondern Carboplatin verwendet. (51). Hirte et al. (2015) beschrieben auch die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie (71). Am Universitätsklinikum Graz wurde in Periode 2 die Kombinationstherapie im Vergleich zur Periode 1 häufiger eingesetzt. Die ebenfalls empfohlene Tripletherapie mit den Chemotherapeutika Cisplatin, Taxol und Avastin wurde am Universitätsklinikum Graz erst in Periode 2 angewandt (51). Avastin war zwar bereits 2005 auf dem Markt, wurde aber erst nach weiterer Forschung in der Therapie des Zervixkarzinoms eingesetzt (90,92).

#### **4.4 Neoadjuvante & Adjuvante Therapie**

Sowohl eine neoadjuvante als auch adjuvante Behandlung werden in den Leitlinien nur in Ausnahmesituationen empfohlen (1,72,73). Die empirischen Ergebnisse bestätigen, dass eine neoadjuvante Chemotherapie im Universitätsklinikum Graz nicht standardmäßig eingesetzt wurde. Während in Periode 1 noch 3 neoadjuvante Behandlungen vor der weiteren operativen Therapie durchgeführt wurden, wurde in Periode 2 nur noch eine Patientin mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt.

Allerdings zeigt die empirische Analyse auf, dass im Universitätsklinikum Graz 27 Patientinnen in Periode 1 und 26 Patientinnen in Periode 2 entgegen der theoretischen Empfehlung, aufgrund positiver Lymphknoten, adjuvant behandelt wurden (1).

In beiden Zeiträumen wurde am häufigsten die adjuvante Radiochemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Lorvidhaya et al. (2003) stellten den onkologischen Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in Frage (75). Auch die empirischen Ergebnisse zeigen, dass mehr Patientinnen aus den Stichproben, die mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, im Verlauf an der Erkrankung verstarben als die ohne adjuvante Chemotherapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patientinnen mit bereits fortgeschrittenen Karzinomen bevorzugt mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden.

Wie in der Literatur beschrieben, führt eine adjuvante Operation häufig zu postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Morbidität (76,78,79). In beiden untersuchten Zeiträumen wurden an der Universitätsklinik keine sekundären Hysterektomien nach primärer Radiochemotherapie durchgeführt und somit gemäß den Empfehlungen behandelt.

#### **4.5 Rezidiventwicklung**

Die Rezidivrate wird in der Literatur über alle Therapieformen und Tumorstadien hinweg mit Werten von zumindest 22-31% angegeben (1,96). Die Rezidivrate in beiden Stichproben lagen mit 22,1% in Periode 1 und 18,3% in Periode 2 in diesem Bereich bzw. knapp darunter. Bei den Patientinnen, die nicht auf die Therapie ansprachen und somit eine Tumorprogression von Anfang an hatten, zeigten sich die Daten umgekehrt. In Periode 1 sprachen 14,7% der Patientinnen und in Periode 2 21,1% nicht auf die Therapie an und hatten eine Tumorprogression von Anfang an. In der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum in Periode 1 viel länger war. Außerdem wurde die Erhebung der Daten durch fehlende oder unvollständige Informationen zum Krankheitsverlauf der Patientinnen in beiden Perioden beeinflusst.

Wird die Zeit zwischen Erstdiagnose bzw. Primärtherapie bis zum Auftreten eines Rezidivs betrachtet, so zeigen Nagell et al. (1976) und Hong et al. (2004) in ihren Studien, dass 20% aller Patientinnen innerhalb von 6 Monaten bis 12 Jahren ein Rezidiv entwickeln und davon 50% der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und insgesamt 76%-82% innerhalb der ersten 2 Jahre auftraten (97,98). Die empirische Datenauswertung zeigt, dass bei den Patientinnen des Universitätsklinikums Graz die durchschnittliche Zeit zwischen Ersterkrankung und Auftreten eines Rezidivs in Periode 1 22 Monate und in Periode 2 14 Monate betrug. In Periode 1 traten 80,1% aller Rezidive und in Periode 2 92,3% aller Rezidive in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung und Behandlung auf. In beiden Perioden traten die meisten Rezidive nach einer radiochemotherapeutischen Erstbehandlung auf, was auch mit

dem korreliert, da fortgeschrittene Karzinome in der Regel mit einer Radiochemotherapie behandelt werden (99).

Um Aussagen über den gesamten Therapieverlauf treffen zu können, muss auch die Sterberate untersucht werden. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume der beiden Perioden ist die Aussagekraft über die Gesamtsterberate nicht valide. Um eine bessere Aussage treffen zu können, könnten die 3-Jahres- und die 5-Jahres-Mortalitätsrate herangezogen werden. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate lag bei Patientinnen mit der Diagnose Zervixkarzinom in Periode 1 bei 23,5% und in Periode 2 bei 21,1% und war damit in der Stichprobe niedriger als österreichische Vergleichsdaten (94). Außerdem verstarben im Universitätsklinikum Graz in Periode 1 22% der Patientinnen und in Periode 2 11,2% der Patientinnen innerhalb der ersten 3 Jahre. Daraus kann gefolgert werden, dass die 3-Jahres-Mortalitätsrate des behandelten Zervixkarzinoms am Universitätsklinikum Graz seit 2005 signifikant verbessert werden konnte, die 5-Jahres-Mortalitätsrate aber nur gering reduziert wurde.

#### **4.6 Limitationen**

Die vorliegende Arbeit trägt mit ihren empirischen Ergebnissen zur Erweiterung des theoretischen Verständnisses der Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms bei. Wie bereits in Unterkapitel 4.3 diskutiert, weist die Arbeit sowohl theoretische als auch empirische Limitationen auf. Kritisch anzumerken ist, dass durch die weit gefasste Forschungsfrage sowohl die Erarbeitung des theoretischen Hintergrundes als auch die Datenerhebung erschwert wurde. Die Haupteinschränkung der Arbeit ist jedoch das retrospektive Studiendesign, da die Unvollständigkeit der Datensätze die Datenanalyse beeinflusste und erschwerte. Auch wurden bestimmte Themenfelder, wie z.B. die stadienadaptierte Therapie, nur oberflächlich diskutiert und somit auf eine vertiefende Auseinandersetzung verzichtet. Die umfangreiche Literaturarbeit spiegelt sich in der umfangreichen empirischen Forschung wider.

Aufgrund der Vielzahl der erhobenen Parameter wurde auf eine vertiefte Betrachtung weiterer Ergebnisse verzichtet. Beispielsweise wäre nicht nur die Art der durchgeführten Operationen interessant, sondern auch, ob die laparoskopische oder offen chirurgische Operationsart entscheidende Vorteile für die Rezidiv- und Mortalitätsrate bringt. Eine vertiefte Betrachtung könnte auch zeigen, ob Rezidive mit einem histologischen Subtyp assoziiert werden können oder in welcher Form sich Therapiefortschritte auf die Rezidiv-

und Überlebensrate auswirken. Weitere Studien sind daher notwendig, um ein umfassenderes Bild zu diesen Themen zu erhalten.

Ebenso kritisch anzumerken ist, dass wie bereits erwähnt die empirische Datenanalyse aufgrund fehlender Vollständigkeit der Parameter Einschränkungen aufweist. Informationen zum Krankheitsverlauf, zur Rezidiventwicklung oder zur palliativen Behandlung konnten für viele Datensätze in beiden Zeiträumen nicht erhoben werden. Die Datensätze waren teilweise lückenhaft, Befunde und Arztbriefe fehlten, waren unvollständig oder uneinheitlich. Auch war z.B. teilweise nicht nachvollziehbar, wie Parameter wie Tumorstadium oder Lymphknotenstatus bestimmt wurden, die aber Einfluss auf die Therapiewahl haben.

Eine weitere Limitation der Arbeit ist die Stichprobengröße. Mit 68 bzw. 71 Patientinnen sind die Stichproben relativ klein, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Der Vergleich der beiden Zeiträume 2005-2007 und 2015-2017 ist aufgrund der raschen Weiterentwicklung der Diagnostik und Therapiemethoden und des sich ständig ändernden Forschungsstandes möglicherweise verzerrt. Beispielsweise haben Parameter wie der HPV-Status im Laufe der Entwicklungen an Bedeutung gewonnen. Der Zeitraum 2005-2007 ist daher aufgrund fehlender HPV-Testergebnisse nicht optimal gewählt. Um den Effekt neuer Therapieformen, wie z.B. der Immuntherapie, beurteilen zu können, wären weitere Studien mit aktuelleren Zeiträumen erforderlich.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit zeigt nicht nur die aktuellen Diagnose- und Präventionsstandards auf, sondern gibt auch Auskunft über die derzeit empfohlenen und angewandten Therapieformen. Durch die Auswertung der empirischen Daten konnte gezeigt werden, dass in den Zeiträumen 2005-2007 und 2015-2017 an der Universitätsklinik Graz nach den empfohlenen und allgemein gültigen Standards behandelt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass Parameter wie Erkrankungsalter oder Rezidiventwicklung mit den Daten der Literaturrecherche korrelieren und somit die Stichproben der beiden Untersuchungszeiträume mit bereits vorhandenen Daten vergleichbar sind.

Die Analyse der beiden Zeiträume zeigt, dass sich die Betreuung der Patientinnen an der Universitätsklinik Graz im Laufe der Jahre an die weiterentwickelten Therapieempfehlungen angepasst hat. Darüber hinaus zeigt der Rückgang der 3-Jahres-Mortalität, dass die angewandten therapeutischen Methoden zu einer Verbesserung der Prognose und einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patientinnen geführt haben.

Obwohl insgesamt nur ein sehr geringer Anteil der HPV-infizierten Frauen an einem Zervixkarzinom erkrankt, ist die Erforschung der Pathogenese wichtig, um die Karzinomentwicklung hemmen zu können und die Erkrankungshäufigkeit weiter zu senken (10). Forschungserkenntnisse über die Funktion der Proteine E6 und E7 in der Tumorentstehung können für die Entwicklung neuer Medikamente und Gentherapien genutzt werden (13,16,85). Ein großer Fortschritt in der Karzinomprävention ist die Einführung der kostenlosen HPV-Impfung für Mädchen und Jungen bzw. Frauen und Männer vom vollendeten 9. bis zum vollendeten 21. Lebensjahr (29). Fortschritte wie diese werden sich, wie bereits in Australien beobachtet, sicherlich auch in Österreich positiv auf die Inzidenzraten von Vorstufen und invasiven Zervixkarzinomen auswirken und eröffnen ein spannendes zukünftiges Forschungsfeld (3). Darüber hinaus ist zu erwarten, dass sich auch die Therapie des Karzinoms durch neue Therapieansätze wandelt. Inwieweit sich Therapieformen wie Immuntherapien, zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) oder antiangiogenetische Therapien etablieren und die Therapie des Zervixkarzinoms verändern werden, wird sich in den nächsten Jahren zeigen (49,50,91).

Abschließend ist zu betonen, dass Diagnostik, Prävention und Therapie wichtige Parameter zur Senkung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms darstellen. Umso bedeutender ist es, diese Bereiche auch in Zukunft intensiv zu erforschen und weiterzuentwickeln.

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.1. 2021 Mai.
2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms - Langversion 1.1. 2020.
3. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *The Lancet* [Internet]. 2019;393(10167):169–82. Verfügbar unter: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
4. Supoken A, Kietpeerakool C, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Simple versus radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for women with stage IA2-IB1 cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(8).
5. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, u. a. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 15. Januar 2021;148(2):277–84.
6. STATISTIK AUSTRIA. Gebärmutterhals [Internet]. 2022 [zitiert 23. Februar 2022]. Verfügbar unter: [http://pic.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/gebraermutterhals/index.html](http://pic.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/gebraermutterhals/index.html)
7. STATISTIK AUSTRIA. Gebärmutterhals (C53) - Krebsinzidenz (Neuerkrankungen pro Jahr), Österreich ab 1983. 2019.
8. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, u. a. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *JUBUON*. 2016;320–5.
9. Holzgreve W, Diedrich K, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. Weiss JM, Herausgeber. Heidelberg: Springer Medizin Verlag ; 2007. 1–736 S.
10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. 2008.
11. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, u. a. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* [Internet]. Mai 2012;62(3):147–72. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21139>
12. Petru E, Fink D, Köchli OR, Loibl S. *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 5. Aufl. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2019. 1–314 S.
13. Lax SF, Noske L, Staebler A. *Lehrbuch Pathologie*. 6. Aufl. Höfler G, Kreipe H, Moch H, Herausgeber. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019. 782–790 S.
14. Bergauer F, Maaßen V, Pietschmann D. Benigne und maligne Veränderungen der weiblichen Geschlechtsorgane. In: Stauber M, Weissenbacher T, Steldinger R, Klosterhalfen T, Zumbusch-Weyerstahl S von, Teschner A, Herausgeber. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 234–45.
15. Cortessis VK, Barrett M, BrownWade N, Enebish T, Perrigo JL, Tobin J, u. a. Intrauterine device use and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. In: *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. S. 1226–36.
16. Weyerstahl T, Stauber M 1940, Andergassen U. Benigne und maligne Veränderungen der Cervix uteri. In: *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 226–32.

17. Ramirez PT, Gershenson DM, Salvo G. Zervixkarzinom - Gynäkologie und Geburtshilfe - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. 2019 [zitiert 27. Februar 2022]. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/gyn%C3%A4kologie-und-geburtshilfe/gyn%C3%A4kologische-tumorerkrankungen/zervixkarzinom>
18. Kohlberger P, Pristauz G. Stellungnahme und Übersichtsdarstellung der OEGGG zur Gyn-Zyto Nomenklatur der ÖGZ und ÖGPath/IAP Austria. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Wien; 2017.
19. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(SUPPL. 7).
20. Silverberg SG, Ioffe OB, Baltimore M. *Pathology of Cervical Cancer*. 2003.
21. Deutsche Krebsgesellschaft, Stiftung Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie - Gebärmutterhalskrebs Eine Leitlinie für Patientinnen [Internet]. Berlin; 2015. Verfügbar unter: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)
22. Horn LC, Brambs CE, Opitz S, Ulrich UA, Höhn AK. The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma—what’s new? *Pathologe*. 1. November 2019;40(6):629–35.
23. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours*. 5. Aufl. Bd. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
24. AMBOSS. Zervixkarzinom [Internet]. 2021 [zitiert 2. März 2022]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/article/ZO0ZIT#L5409ab96d2778377e36101be90f4ccb6>
25. Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie. Klassifikation maligner Tumoren inkl. Nachsorge [Internet]. Wien: AGO-AUSTRIA; 2020 [zitiert 2. März 2023]. Verfügbar unter: [www.robidruck.co.at](http://www.robidruck.co.at)
26. Reed N, Balega J, Barwick T, Buckley L, Burton K, Eminowicz G, u. a. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: Recommendations for practice. Bd. 256, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2021. S. 433–65.
27. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
28. Keller-Stanislawski B, Oberle D, Drechsel-Bäuerle U. Sicherheit der Impfung gegen humane Papillomviren (HPV) - Paul Ehrlich-Institut. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* [Internet]. 2018 [zitiert 3. März 2022];3. Verfügbar unter: [www.akdae.de](http://www.akdae.de),
29. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Impfplan Österreich [Internet]. 2014. Verfügbar unter: <http://www.bmg.gv.at/>
30. Bundesministerium für Soziales GP und K. Informationen zur Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) [Internet]. 2021 [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-(HPV).html)
31. Bundesministerium für Soziales GP und K. Informationen zur Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) [Internet]. 2023 [zitiert 18. Februar 2023]. Verfügbar unter: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-\(HPV\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfung-gegen-Humane-Papillomaviren-(HPV).html)
32. Gross GE, Wieland U, Werner RN. S3-Leitlinie Evidenz und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien-Langfassung. Berlin; 2020.

33. MSD Sharp & Dohme GmbH. GARDASIL ® 9. 2020 [zitiert 3. März 2022]; Verfügbar unter: [www.pei.de](http://www.pei.de)
34. Eun TJ, Perkins RB. Screening for Cervical Cancer. Bd. 104, Medical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. S. 1063–78.
35. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 [zitiert 8. Oktober 2022];28(suppl\_4):iv72–83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881916/>
36. Reich O, Braune G, Eppel W, Fiedler T, Graf A, Hefler L, u. a. Joint Guideline of the OEGGG, AGO, AGK and ÖGZ on the Diagnosis and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Appropriate Procedures When Cytological Specimens Are Unsatisfactory. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(12):1232–43.
37. Testa AC, di Legge A, de Blasis I, Cristina Moruzzi M, Bonatti M, Collarino A, u. a. Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 1. Juli 2014;28(5):741–68.
38. Juan A, Arribas L•, Mínguez S•, Angel J, Matías J. Ó Federation of Obstetric & Gynecological Societies of India. 2014;
39. Reinthaller A. Gebärmutterhalskrebs - Gesundheitsportal [Internet]. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). 2022 [zitiert 10. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/krebs/eierstock-gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs.html#wie-wird-die-diagnose-gestellt>
40. Murphy J, Kennedy EB, Dunn S, McLachlin CM, Kee Fung MF, Gzik D, u. a. Cervical Screening: A Guideline for Clinical Practice in Ontario. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2012;34(5):453–8.
41. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev.* 1. Januar 2020;8(1):28–37.
42. Ernst A, Adam J, Dürr N, Focke F, Frohn A, Leyerer K. Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung [Internet]. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). 2020 [zitiert 5. März 2022]. Verfügbar unter: [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)
43. Bundesministerium für Gesundheit. Krebsvorsorge bei Gebärmutterhalskrebs [Internet]. 2019 [zitiert 5. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Krebs/Krebsvorsorge-bei-Geb%C3%A4rmutterhalskrebs.html>
44. The US Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for Cervical Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2018;320(7):674–86. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/>
45. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Progress in Cervical Screening in the UK. 2016.
46. McCrory D, Matchar D, Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, u. a. Evaluation of cervical cytology. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* Januar 1999;5:1–6.
47. Petry KU, Rinnau F, Böhmer G, Hollwitz B, Luyten A, Buttman N, u. a. Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. 2013 [zitiert 5. März 2022]; Verfügbar unter: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/379>
48. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, u. a. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: Follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet.* 2014;383(9916):524–32.

49. Bhatla N, Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Bd. 65, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2020. S. 98–108.
50. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*. 1. April 2019;35(2):166–74.
51. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, u. a. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res*. 1. Juni 2022;13:200238.
52. Rapposelli S, Gioiello A, Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Frontiers in Pharmacology* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2019 [zitiert 17. Februar 2022];1:484. Verfügbar unter: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
53. Jin YM, Liu SS, Chen J, Chen YN, Ren CC. Robotic radical hysterectomy is superior to laparoscopic radical hysterectomy and open radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *PLoS One* [Internet]. 1. März 2018 [zitiert 17. August 2022];13(3):e0193033. Verfügbar unter: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0193033>
54. Dietl J, Wischhusen J, Häusler SFM. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Human Reproduction* [Internet]. 1. November 2011 [zitiert 30. Dezember 2022];26(11):2918–24. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/humrep/article/26/11/2918/656191>
55. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [zitiert 16. August 2022];26(18):2943–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565880/>
56. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan E v., Fowler WC, u. a. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 [zitiert 5. Oktober 2022];17(5):1339–48. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10334517/>
57. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, u. a. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 15. April 1999 [zitiert 5. Oktober 2022];340(15):1144–53. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202165/>
58. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, u. a. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 15. April 1999 [zitiert 5. Oktober 2022];340(15):1137–43. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10202164/>
59. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, u. a. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2002 [zitiert 5. Oktober 2022];14(3):203–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12109823/>
60. Wang N, Guan QL, Wang K, Zhou X, Gao C, Yang HT, u. a. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. Januar 2011 [zitiert 5. Oktober 2022];283(1):103–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157716/>

61. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, u. a. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20. Juli 2005 [zitiert 5. Oktober 2022];2005(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16034873/>
62. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8. Aufl. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
63. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, u. a. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1. Februar 2011 [zitiert 5. Oktober 2022];79(2):348–55. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472347/>
64. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazon R, van Limbergen E, u. a. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* [Internet]. 1. September 2016 [zitiert 5. Oktober 2022];120(3):441–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350396/>
65. Melamed A, Margul DJ, Chen L, Keating NL, del Carmen MG, Yang J, u. a. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15. November 2018 [zitiert 17. August 2022];379(20):1905–14. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804923>
66. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, u. a. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15. November 2018 [zitiert 23. August 2022];379(20):1895–904. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806395>
67. Chen X, Zhao N, Ye P, Chen J, Nan X, Zhao H, u. a. Comparison of laparoscopic and open radical hysterectomy in cervical cancer patients with tumor size  $\leq 2$  cm. *Bd. 30, International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group; 2020. S. 564–71.
68. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME, u. a. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet]. 1. September 2020 [zitiert 17. August 2022];30(9):1269–77. Verfügbar unter: <https://ijgc.bmj.com/content/30/9/1269>
69. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2015;
70. Chantalat E, Vidal F, Leguevaque P, Lepage B, Mathevet P, Deslandres M, u. a. Cervical cancer with paraaortic involvement: do patients truly benefit from tailored chemoradiation therapy? A retrospective study on 8 French centers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1. Oktober 2015 [zitiert 5. Oktober 2022];193:118–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26295788/>
71. Hirte H, Kennedy EB, Elit L, Fung MFK. Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer: a clinical practice guideline. *Current Oncology* [Internet]. 22. Juni 2015 [zitiert 23. August 2022];22(3):211. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4462531/>
72. Movva S, Rodriguez L, Arias-Pulido H, Verschraegen C. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer. *Cancer*. 2009;115(14):3166–80.

73. Tripathi A, Rawat S. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix. *J Obstet Gynaecol India* [Internet]. 1. Dezember 2019 [zitiert 5. Oktober 2022];69(6):546–52. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844371/>
74. Landoni F, Colombo A, Milani R, Placa F, Zanagnolo V, Mangioni C. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 1. Mai 2017 [zitiert 7. Oktober 2022];28(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382797/>
75. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkaratt S, u. a. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1. April 2003 [zitiert 5. Oktober 2022];55(5):1226–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654431/>
76. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JC, u. a. Results of the GYNECO 02 Study, an FNCLCC Phase III Trial Comparing Hysterectomy with No Hysterectomy in Patients with a (Clinical and Radiological) Complete Response After Chemoradiation Therapy for Stage IB2 or II Cervical Cancer. *Oncologist* [Internet]. 1. Januar 2012 [zitiert 4. Oktober 2022];17(1):64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22011111/>
77. Colombo PE, Bertrand MM, Gutowski M, Mourregot A, Fabbro M, Saint-Aubert B, u. a. Total laparoscopic radical hysterectomy for locally advanced cervical carcinoma (stages IIB, IIA and bulky stages IB) after concurrent chemoradiation therapy: surgical morbidity and oncological results. *Gynecol Oncol* [Internet]. September 2009 [zitiert 4. Oktober 2022];114(3):404–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19555996/>
78. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, u. a. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1. Juni 2003 [zitiert 4. Oktober 2022];89(3):343–53. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12798694/>
79. Touboul C, Uzan C, Mauguén A, Gouy S, Rey A, Pautier P, u. a. Prognostic Factors and Morbidities After Completion Surgery in Patients Undergoing Initial Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Oncologist* [Internet]. 1. April 2010 [zitiert 4. Oktober 2022];15(4):405. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20311111/>
80. Chargari C, Bentivegna E, Leary A, Genestie C, Maulard A, Morice P, u. a. Should We Cease to Perform Salvage Hysterectomy After Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer? *Anticancer Res* [Internet]. 2019 [zitiert 5. Oktober 2022];39(6):2919–26. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177130/>
81. Marnitz S, Abt EC, Martus P, Tsunoda A, Köhler C. Is routine curettage a useful tool to evaluate persistent tumor in patients who underwent primary chemoradiation for locally advanced and/or lymph node positive cervical cancer? *International Journal of Gynecological Cancer* [Internet]. 1. Juli 2017 [zitiert 5. Oktober 2022];27(6):1216–21. Verfügbar unter: [https://www.researchgate.net/publication/276063577\\_Is\\_Routine\\_Curettage\\_a\\_Useful\\_Tool\\_to\\_Evaluate\\_Persistent\\_Tumor\\_in\\_Patients\\_Who\\_Underwent\\_Primary\\_Chemoradiation\\_for\\_Locally\\_Advanced\\_andor\\_Lymph\\_Node\\_Positive\\_Cervical\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/276063577_Is_Routine_Curettage_a_Useful_Tool_to_Evaluate_Persistent_Tumor_in_Patients_Who_Underwent_Primary_Chemoradiation_for_Locally_Advanced_andor_Lymph_Node_Positive_Cervical_Cancer)

82. Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 1. März 2018 [zitiert 5. Oktober 2022];29(2). Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC5823986/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/)
83. Hass P, Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Adjuvant hysterectomy after radiochemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Strahlenther Onkol* [Internet]. 1. Dezember 2017 [zitiert 5. Oktober 2022];193(12):1048–55. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28660291/>
84. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 1999 [zitiert 6. Oktober 2022];73(2):177–83. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10329031/>
85. Marchiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* [Internet]. Juni 2005 [zitiert 6. Oktober 2022];97(3):727–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15943983/>
86. Peralta-Zaragoza O, Hugo Bermúdez-Morales V, Pérez-Plasencia C, Salazar-León J, Gómez-Cerón C, Madrid-Marina V. OncoTargets and Therapy Targeted treatments for cervical cancer: a review. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2012 [zitiert 22. August 2022];5:315–28. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S25123>
87. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* [Internet]. 4. März 2011 [zitiert 26. August 2022];144(5):646–74. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>
88. Tsuda N, Watari H, Ushijima K. Chemotherapy and molecular targeting therapy for recurrent cervical cancer. *Chin J Cancer Res* [Internet]. 1. April 2016 [zitiert 24. August 2022];28(2):241–53. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27199523/>
89. Chabner BA, Roberts TG. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer* 2005 5:1 [Internet]. Januar 2005 [zitiert 24. August 2022];5(1):65–72. Verfügbar unter: <https://www.nature.com/articles/nrc1529>
90. Crafton SM, Salani R. Beyond Chemotherapy: An Overview and Review of Targeted Therapy in Cervical Cancer. *Clin Ther.* 1. März 2016;38(3):449–58.
91. Eskander RN, Tewari KS. Immunotherapy: An evolving paradigm in the treatment of advanced cervical cancer. *Clin Ther.* 1. Januar 2015;37(1):20–38.
92. Wright JD, Viviano D, Powell MA, Gibb RK, Mutch DG, Grigsby PW, u. a. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. November 2006 [zitiert 26. August 2022];103(2):489–93. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647106/>
93. Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Med* [Internet]. 1. Oktober 2018 [zitiert 19. Februar 2022];7(10):5217. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC6198240/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111111/)
94. Monika H, Petra I. KREBSERKRANKUNGEN IN ÖSTERREICH. Statistik Austria [Internet]. 2020 [zitiert 17. Februar 2023]; Verfügbar unter: <http://www.statistik.at>
95. Wiley RL, Bondre IL, Jalloul R, Klopp AH, Taylor JS, Ramondetta LM. Definitive vs palliative pelvic radiation for patients with newly diagnosed stage IVB cervical cancer treated with bevacizumab – An exploratory study. *Gynecol Oncol Rep*

- [Internet]. 1. April 2022 [zitiert 16. Februar 2023];40:100963. Verfügbar unter: [/pmc/articles/PMC8956956/](#)
96. Guskova E, Kit OI, Nerodo GA, Guskova N, Chernikova N v., Poryvaev YA, u. a. Prognostic factors of cervical cancer recurrence. [https://doi.org/10.1200/JCO20163415\\_suppl.e17025](https://doi.org/10.1200/JCO20163415_suppl.e17025). 20. Mai 2016;34(15\_suppl):e17025–e17025.
  97. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, u. a. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer*. 1979;44(6):2354–61.
  98. Hong JH, Tsai CS, Lai CH, Chang TC, Wang CC, Chou HH, u. a. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1. September 2004 [zitiert 18. Februar 2023];60(1):249–57. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337563/>
  99. Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, u. a. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1991 [zitiert 18. Februar 2023];21(4):885–98. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1917616/>