

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Therapiebedingte Morbidität des Zervixkarzinoms**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät**  
der Universität des Saarlandes  
2019

vorgelegt von: Carolin Brandner  
geb. am: 05.01.1993 in Zweibrücken



Tag der Promotion: 20.01.2010

Dekan: Prof. Dr. M. D. Menger

Berichtserstatter: Prof. Dr. med. I. Juhasz-Böss  
Prof. Dr. med. S. Smola

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 ANATOMIE</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3 ÄTIOLOGIE UND RISIKOFAKTOREN</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4 PATHOLOGIE UND STAGING</b> .....	<b>16</b>
<b>2.5 DIAGNOSTIK</b> .....	<b>18</b>
<b>2.6 STADIENABHÄNGIGE THERAPIE</b> .....	<b>19</b>
<b>2.7 OPERATIVE THERAPIE</b> .....	<b>22</b>
<b>2.8 KOMPLIKATIONEN DER RADIKALEN HYSTEREKTOMIE BEI DER ERKRANKUNG DES ZERVIXKARZINOMS</b> .....	<b>23</b>
<b>2.9 MORBIDITÄT DER OFFENEN RADIKALEN HYSTEREKTOMIE IM VERGLEICH ZUR LAPAROSKOPISCHEN RADIKALEN HYSTEREKTOMIE</b> .....	<b>23</b>
<b>2.10 CHEMOTHERAPIE</b> .....	<b>24</b>
<b>2.11 RADIOTHERAPIE</b> .....	<b>24</b>
<b>2.12 KOMPLIKATIONEN UND MORBIDITÄT DER KOMBINIERTEN RADIOCHEMOTHERAPIE</b> .....	<b>25</b>
<b>2.13 METASTASEN UND REZIDIVE DES ZERVIXKARZINOMS</b> .....	<b>25</b>
<b>2.14 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>26</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 PATIENTENDATEN</b> .....	<b>27</b>
<b>3.2 PATIENTENGLIEDERUNG</b> .....	<b>28</b>
<b>3.3 GEBURTSDATUM, DIAGNOSEDATUM, TODESDATUM</b> .....	<b>29</b>
<b>3.4 ICD-10-CODE</b> .....	<b>30</b>
<b>3.5 TNM KLASSEIFIKATION</b> .....	<b>30</b>
<b>3.6 OPERATIONSART, INTRAOPERATIVE KOMPLIKATIONEN, INTRAOPERATIVER BLUTVERLUST</b> .....	<b>32</b>
<b>3.7 HÄMOGLOBINWERT, ERYTHROZYTENKONZENTRATE</b> .....	<b>32</b>
<b>3.8 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN, HOSPITALISATIONSDAUER, STATIONÄRE WIEDERAUFNAHME</b> . .....	<b>33</b>
<b>3.9 METASTASEN UND REZIDIVE</b> .....	<b>33</b>
<b>3.10 CHEMOTHERAPIE</b> .....	<b>33</b>
<b>3.11 STRAHLENTHERAPIE</b> .....	<b>34</b>
<b>3.12 STATISTIK</b> .....	<b>34</b>
<b>3.12 PATIENTENEINWILLIGUNG</b> .....	<b>34</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 GESAMTKOLLEKTIV</b> .....	<b>35</b>
4.1.1 Zusammensetzung.....	35
4.1.2 Operationen und intraoperative Komplikationen.....	38
4.1.3 Operationstechnik und Rezidivhäufigkeit .....	39
4.1.4 Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	40
4.1.5 Metastasen und Rezidive .....	43
4.1.6 Chemotherapie und Komplikationen .....	45
4.1.7 Radiotherapie und Komplikationen .....	47
<b>4.2 GRUPPE 1: OPERATION UND KOMBINIERTE RADIOCHEMOTHERAPIE</b> .....	<b>49</b>
4.2.1 Zusammensetzung.....	49
4.2.2 Operationen und intraoperative Komplikationen.....	51
4.2.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	52
4.2.4 Metastasen und Rezidive .....	55
4.2.5 Chemotherapie und Komplikationen .....	57
4.2.6 Radiotherapie und Komplikationen .....	59

<b>4.3</b>	<b>GRUPPE 2: OPERATION UND CHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>61</b>
4.3.1	Zusammensetzung.....	61
4.3.2	Operationen und intraoperative Komplikationen.....	63
4.3.3	Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	63
4.3.4	Metastasen und Rezidive .....	64
4.3.5	Chemotherapie und Komplikationen .....	65
<b>4.4</b>	<b>GRUPPE 3: OPERATION UND RADIATIO .....</b>	<b>66</b>
4.4.1	Zusammensetzung.....	66
4.4.2	Operationen und intraoperative Komplikationen.....	68
4.4.3	Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	68
4.4.4	Metastasen und Rezidive .....	69
4.4.5	Radiotherapie und Komplikationen .....	70
<b>4.5</b>	<b>GRUPPE 4: ALLEINIGE OPERATION .....</b>	<b>71</b>
4.5.1	Zusammensetzung.....	71
4.5.2	Operationen und intraoperative Komplikationen.....	73
4.5.3	Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	74
<b>4.6</b>	<b>GRUPPE 5: PRIMÄRE KOMBINIERTERADIOCHEMOTHERAPIE .....</b>	<b>75</b>
4.6.1	Zusammensetzung.....	75
4.6.2	Metastasen und Rezidive .....	77
4.6.3	Chemotherapie und Komplikationen .....	78
4.6.4	Radiotherapie und Komplikationen .....	80
<b>4.7</b>	<b>GRUPPE 6: PRIMÄRE RADIATIO.....</b>	<b>81</b>
4.7.1	Zusammensetzung.....	81
4.7.2	Metastasen und Rezidive .....	83
4.7.3	Radiotherapie und Komplikationen .....	84
<b>4.8</b>	<b>GRUPPE 7: KEINE THERAPIE .....</b>	<b>86</b>
4.8.1	Zusammensetzung.....	86
<b>4.9</b>	<b>VERGLEICH ZWISCHEN LAPAROSKOPISCHER UND OFFENER RADIKALER HYSTEREKTOMIE .....</b>	<b>87</b>
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>90</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>105</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>110</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Anatomie des Uterus .....	15
<b>Abbildung 2:</b> Ausbreitung des Zervixkarzinoms nach FIGO – Klassifikation .....	17
<b>Abbildung 3:</b> Nodalstatus (N-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156) .....	37
<b>Abbildung 4:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156) .....	37
<b>Abbildung 5:</b> Operationen des Gesamtkollektivs (n=137) .....	38
<b>Abbildung 6:</b> Operationszugangsweg bei Wertheim-Meigs-Operation, Piver II Operation und LARVH (n=106) .....	39
<b>Abbildung 7:</b> Operationstechnik der Konisation (n=6) .....	40
<b>Abbildung 8:</b> Anzahl der Erythrozytenkonzentrate des Gesamtkollektivs (n=14) ....	41
<b>Abbildung 9:</b> Metastasierung des Zervixkarzinoms bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=156) .....	43
<b>Abbildung 10:</b> Rezidive des Zervixkarzinoms bezogen auf das Gesamtkollektiv der operierten Patientinnen (n=137) .....	44
<b>Abbildung 11:</b> Chemotherapeutikum des Gesamtkollektivs (n=106) .....	45
<b>Abbildung 12:</b> Verteilung der Strahlendosis des Gesamtkollektivs (n=116) .....	47
<b>Abbildung 13:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 1 (n=92) .....	50
<b>Abbildung 14:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 1 (n=92) .....	50
<b>Abbildung 15:</b> Operationen der Gruppe 1 (n=92) .....	51
<b>Abbildung 16:</b> Anzahl der Erythrozytenkonzentrate der Gruppe 1 (n=92) .....	53
<b>Abbildung 17:</b> Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 1 (n=92) .....	55
<b>Abbildung 18:</b> Rezidive des Zervixkarzinoms der Gruppe 1 (n=92) .....	56
<b>Abbildung 19:</b> Chemotherapeutikum der Gruppe 1 (n=92) .....	57
<b>Abbildung 20:</b> Verteilung der Strahlendosen der Gruppe 1 (n=92) .....	59
<b>Abbildung 21:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 2 (n=5) .....	62
<b>Abbildung 22:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 2 (n=5) .....	62
<b>Abbildung 23:</b> Operationen der Gruppe 2 (n=5) .....	63
<b>Abbildung 24:</b> Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 2 (n=5) .....	64
<b>Abbildung 25:</b> Chemotherapeutikum der Gruppe 2 (n=5) .....	65
<b>Abbildung 26:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 3 (n=7) .....	67
<b>Abbildung 27:</b> Operationen der Gruppe 3 (n=7) .....	68
<b>Abbildung 28:</b> Rezidive des Zervixkarzinoms der Gruppe 3 (n=7) .....	69
<b>Abbildung 29:</b> Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 3 (n=7) .....	70
<b>Abbildung 30:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 4 (n=33) .....	72
<b>Abbildung 31:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 4 (n=33) .....	72
<b>Abbildung 32:</b> Operationen der Gruppe 4 (n=33) .....	73
<b>Abbildung 33:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 5 (n=9) .....	76
<b>Abbildung 34:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 5 .....	76
<b>Abbildung 35:</b> Metastasierung des Zervixkarzinoms bezogen auf Gruppe 5 (n=9) .	77
<b>Abbildung 36:</b> Chemotherapie der Gruppe 5 (n=9) .....	78
<b>Abbildung 37:</b> Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 5 (n=9) .....	80
<b>Abbildung 38:</b> Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 6 (n=8) .....	82
<b>Abbildung 39:</b> Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 6 (n=8) .....	82
<b>Abbildung 40:</b> Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 6 (n=8) .....	83
<b>Abbildung 41:</b> Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 6 (n=8) .....	84
<b>Abbildung 42:</b> Kaplan-Meier Kurve zur Rezidivrate von laparoskopischen (n=72) .....	
und offen operierten (n=33) radikalen Hysterektomien (p=0,038) .....	87
<b>Abbildung 43:</b> Kaplan-Meier Kurve zur Rezidivrate bei laparoskopischer radikalen Hysterektomie im Bezug zur TumorgroÙe <2cm (n=30) und >2cm (n=42)(p=0,028) 88	

**Abbildung 44:** Kaplan-Meier Kurve zur Überlebensrate bei laparoskopischer radikalen Hysterektomie im Bezug zur TumorgroÙe <2cm (n=30) und >2cm (n=42)(p<0,001) .....89

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Risiko- und Prognosefaktoren des mikro- und makroinvasiven Zervixkarzinom nach der Leitlinie .....	18
<b>Tabelle 2:</b> Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach PIVER .....	22
<b>Tabelle 3:</b> relevante Daten der Patientenakten.....	28
<b>Tabelle 4:</b> Gruppeneinteilung der Patientinnen.....	29
<b>Tabelle 5:</b> Bedeutung der ICD Codes nach Stand ICD 2018 .....	30
<b>Tabelle 6:</b> TNM Stadium des Zervixkarzinom; FIGO Klassifikation des Zervixkarzinom .....	32
<b>Tabelle 7:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156) .....	36
<b>Tabelle 8:</b> intraoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs (n=137).....	38
<b>Tabelle 9:</b> postoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs (n=137).....	42
<b>Tabelle 10:</b> Nebenwirkungen der Chemotherapie des Gesamtkollektivs (n=106) ....	46
<b>Tabelle 11:</b> Komplikationen der Strahlentherapie des Gesamtkollektivs (n=116).....	48
<b>Tabelle 12:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 1 (n=92) .....	49
<b>Tabelle 13:</b> intraoperative Komplikationen der Gruppe 1 (n=92) .....	52
<b>Tabelle 14:</b> postoperative Komplikationen der Gruppe 1 (n=92) .....	54
<b>Tabelle 15:</b> Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 1 (n=92) .....	58
<b>Tabelle 16:</b> Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 1 (n=92).....	60
<b>Tabelle 17:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 2 (n=5) .....	61
<b>Tabelle 18:</b> Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 2 (n=5) .....	65
<b>Tabelle 19:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 3 (n=7) .....	66
<b>Tabelle 20:</b> Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 3 (n=7).....	70
<b>Tabelle 21:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 4 (n=33) .....	71
<b>Tabelle 22:</b> intraoperative Komplikationen der Gruppe 4 (n=33) .....	73
<b>Tabelle 23:</b> postoperative Komplikationen der Gruppe 4 (n=33) .....	74
<b>Tabelle 24:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 5 (n=9) .....	75
<b>Tabelle 25:</b> Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 5 (n=9) .....	79
<b>Tabelle 26:</b> Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 5 (n=9).....	80
<b>Tabelle 27:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 6 (n=8) .....	81
<b>Tabelle 28:</b> Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 6 (n=8).....	85
<b>Tabelle 29:</b> Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 7 (n=2) .....	86



# Abkürzungsverzeichnis

à	je
A./Aa	Arteria/Arteriae
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
EK	Erythrozytenkonzentrat
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HPV	humanes Papillomavirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen
ID	Identifikator
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LARVH	laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
Lig./Ligg.	Ligamentum/Ligamenti
m <sup>2</sup>	Quadratmeter

mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
ORH	offene radikale Hysterektomie
SAP	Datei für Patientenmanagment
SPSS	Statistiksoftware SPSS der Firma International Business Machines Corporation
TLRH	totale laparoskopische radikale Hysterektomie
TNM	Klassifikation zur Einteilung von malignen Tumoren in Stadien
vs.	gegenüber/im Vergleich zu

# 1. Zusammenfassung

## Therapiebedingte Morbidität des Zervixkarzinoms

### Einleitung

Das präoperative Staging des Zervixkarzinoms erfolgt nach klinischem Befund. Hierbei wird eine gynäkologische Tast- und Spekulumuntersuchung mit Probeentnahme zur zytologischen Befundung durchgeführt. Bei invasiven Karzinomen erfolgt das Staging in Anlehnung an der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) Klassifikation. Die Therapie des Zervixkarzinoms ist einerseits abhängig von dem festgelegten FIGO Stadium, andererseits von etwaigen Risikofaktoren.

Die Therapie des Zervixkarzinoms ist einerseits die Operation in Form einer radikalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs oder einer Operation nach PIVER. Andererseits kann das fortgeschrittene Zervixkarzinom mit einer primären Radiochemotherapie behandelt werden. Gemäß aktuellen Empfehlungen sollte eine unimodale Therapie bevorzugt werden, um die Morbidität beider Therapien für die Patientinnen zu minimieren. Es gibt allerdings kaum aktuelle Daten zur Morbidität der jeweiligen Therapien.

Ziel dieser Arbeit ist es, die einzelnen therapieabhängigen Morbiditäten der Behandlung des Zervixkarzinoms als auch das Outcome und die Nebenwirkungen der jeweiligen Therapien zu untersuchen.

### Material und Methodik

Im Rahmen dieser Dissertation wurden 156 Patientinnen, welche in den Jahren 2005 – 2015 an einem Zervixkarzinom erkrankten, rekrutiert. Alle Patientinnen wurden in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin und/oder der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt. Die Patientinnen wurden anhand der erhaltenen Therapie in sieben Gruppen eingeteilt: Operation und Radiochemotherapie, Operation und Chemotherapie, Operation und Radiatio, alleinige Operation, primäre Radiochemotherapie, primäre Radiatio sowohl keine Therapie.

Die Erhebung relevanter Daten wurden anhand den jeweiligen Operationsberichten, Laborbefunden, Arztbriefen und Tumorboardentscheidungen durchgeführt. Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier wurden mit dem Statistikprogramm SPSS dargestellt. Die Signifikanz verschiedener Gruppen wurde durch einen Log Rank Test berechnet.

## **Ergebnisse**

Die häufigsten primären Tumorstadien der 156 Patientinnen waren T2b (20,51%) und T1b1 (19,87%). 138 Patientinnen (88,47%) litten bei Diagnosestellung des Zervixkarzinoms nicht unter Metastasen. Das Stadium M1 wurde bei 10 Patientinnen (6,41%) bei Diagnosestellung des Zervixkarzinoms diagnostiziert.

Im weiteren Verlauf wurden 137 von 156 Patientinnen (87,82%) aufgrund ihres Zervixkarzinoms operiert. Hierbei war die häufigste Operation die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (67,15%). Bei 21 von 137 (15,32%) Patientinnen traten intraoperative Komplikationen auf. Am häufigsten wurden hierbei Blasenläsionen (5,11%) dokumentiert. Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust beträgt  $0,212 \pm 0,24$  Liter. Lungenembolien (3,64%) und Thrombosen (2,92%) wurden am häufigsten als postoperative Komplikationen dokumentiert.

44 Patientinnen (28,2%) litten, entweder bei Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf, an Metastasen des Zervixkarzinoms. Die durchschnittliche Dauer von Diagnosestellung bis Metastasierung beträgt  $14,53 \pm 16,05$  Monaten. 22 Patientinnen (16,05%) erlitten nach durchschnittlich  $23,47 \pm 13,38$  Monaten ein Rezidiv des Zervixkarzinoms. 98 von 156 Patientinnen (62,82%) unterzogen sich einer kombinierten Radiochemotherapie. Hierbei war im Rahmen der Chemotherapie die häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen Leukopenien (10,46%). Im Rahmen der Radiatio litten die Patientinnen am häufigsten unter Diarrhöen (20,51%).

## **Schlussfolgerung**

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine der ersten Arbeiten, die die Morbidität aller möglichen Therapien des Zervixkarzinoms untersucht und miteinander vergleicht.

Zusammenfassend kann ausgesagt werden, dass die Morbidität der radikalen Hysterektomie trotz einhergehender Radikalität relativ niedrig ist, wobei die häufigste intraoperative Komplikation die Blasenläsion (5,11%) ist. Als postoperative Komplikation wird am häufigsten von Lungenembolien berichtet (3,64%).

Die Morbidität der kombinierten Radiochemotherapie ist ebenfalls relativ niedrig. Hierbei treten am häufigsten Leukopenien (10,46%) und Diarrhöen (20,51%) auf. Zudem zeigt sich, dass laparoskopisch operierte Patientinnen ein signifikant besseres rezidivfreies Überleben gegenüber offenen operierten Patientinnen haben. Ebenfalls hat die primäre Tumorgöße  $<2$  cm oder  $>2$ cm einen signifikanten Einfluss sowohl auf das rezidivfreie, als auch auf das Gesamtüberleben der laparoskopisch operierten Patientinnen.

# Treatment-related morbidity of cervical cancer

## Introduction

The preoperative staging of cervical cancer depends on clinical examination. For that, a gynecological palpation and speculum examination with sampling for cytologic findings is performed. In case of invasive cancer staging is performed by clinical investigation according to the classification of the Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). The choice of treatment of cervical carcinoma depends on the one hand on the FIGO stage of cancer, on the other hand on concomitant risk factors.

On the one hand, the surgical therapy of cervical cancer is the radical hysterectomy according to Wertheim-Meigs or a Piver-Ruthledge radical hysterectomy. On the other hand, advanced cervical cancer can be treated with primary chemoradiation. According to current recommendations, unimodal therapy should be preferred to minimize the morbidity of both therapies for the patients. However, there is very little current data on the morbidity of the respective therapies.

The aim of this report is to investigate the morbidity of the different treatments as well as the outcome and the side effects of the respective therapies.

## Methods

In this dissertation, 156 patients who suffered from cervical cancer between 2005 and 2015 were recruited. All patients were treated at the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine and / or the Department of Radiotherapy and Radio-Oncology of the Saarland University Hospital. The patients were divided into seven groups according to the therapy received: surgery and chemoradiation, surgery and chemotherapy, surgery and radiotherapy, surgery alone, primary chemoradiation, primary radiotherapy and no therapy at all.

The collection of data was conducted from patients files, surgery files and doctor's report, laboratory test results and multidisciplinary tumor board decision. Kaplan Maier survival analysis was performed with the statistical software SPSS. The significance of different groups was calculated by a log rank test.

## Results

The most frequent primary tumor stages of the 156 patients were T2b (20.51%) and T1b1 (19.87%). 138 patients (88.47%) did not suffer from distant metastases at date of diagnosis. Stage M1 was diagnosed in 10 patients (6.41%) at diagnosis of cervical cancer.

137 out of 156 patients (87,82%) underwent surgery for cervical carcinoma. The most frequent operation was the radical hysterectomy according to Wertheim-Meigs (67.15%). In 21 of 137 patients (15,32%), intraoperative complications occurred. Bladder lesions (5.11%) were most frequently documented. The average intraoperative blood loss was  $0.212 \pm 0.24$  liters. Pulmonary embolism (3.64%) and thrombosis (2.92%) were most frequently documented postoperative complications.

44 patients (28.2%) had metastases of cervical cancer either at the time of initial diagnosis of cancer or in time. The average duration of initial diagnosis of cancer until metastasis was  $14.53 \pm 16.05$  months. Twenty-two patients (16.05%) suffered recurrence of cervical cancer after an average of  $23.47 \pm 13.38$  months. 98 out of 156 patients (62.82%) underwent combined chemoradiation. The most common documented side effects of chemotherapy were leukopenia (10.46%). Patients frequently suffered from diarrhea during radiotherapy (20.51%).

## Conclusion

This report is one of the first papers which investigates and compares the morbidity of all possible therapies for cervical cancer. In summary, it can be said that the morbidity of radical hysterectomy is relatively low despite associated radicalness. The most common intraoperative complication were bladder lesions (5.11%), the most common reported postoperative complication is pulmonary embolism (3.64%).

The morbidity of combined chemoradiotherapy is also relatively low. Leukopenia (10.46%) and diarrhea (20.51%) are the most common complications. In addition, laparoscopically operated patients have significantly better recurrence-free survival compared to patients, who underwent laparotomy. Also, the primary tumor size  $<2$  cm or  $>2$  cm had a significant impact on the recurrence free and the overall survival of the laparoscopically-operated patients.

## 2. Einleitung

### 2.1 Anatomie

Als Cervix uteri wird das untere Drittel des Uterus bezeichnet. Der kaudale Pol der Cervix endet am äußeren Muttermund (Ostium uteri externum) und ragt als Portio vaginalis cervicis in die Vagina hinein. Der kraniale Pol wird vom inneren Muttermund (Ostium uteri internum) gebildet. (SCHIEBLER, KORF, 2007)

Die Wand der Cervix uteri besteht vor allem aus Bindegewebe. Der Zervikalkanal, die sogenannte Endozervix, wird von einem einschichtigen, schleimbildenden Zylinderepithel ausgekleidet. Der äußere sichtbare Teil der Zervix, welcher als Portio vaginalis cervicis in die Vagina hineinreicht, wird als Ektozervix bezeichnet. Diese wird von einem unverhornten Plattenepithel ausgekleidet. Das Aufeinandertreffen des Zylinderepithels der Endozervix mit dem Plattenepithel der Ektozervix wird als Transformationszone bezeichnet. Diese Zone unterliegt ständigen Umbauvorgängen und ist Prädilektionsstelle für karzinomatöse Veränderung. Eher selten finden Veränderungen des Epithels in den höheren Abschnitten statt. (BERGAUER et al., 2013)

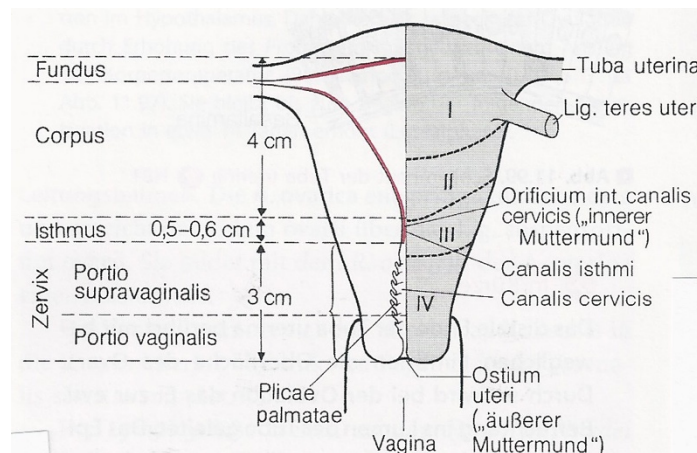


Abbildung 1: Anatomie des Uterus (SCHIEBLER, KORF, 2007)

### 2.2 Epidemiologie

Im Jahre 1971 war das Zervixkarzinom das häufigste Malignom der Frau in Deutschland. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014) Dies änderte sich bis zum Jahre 2013, in dem das Zervixkarzinom als sechst häufigstes Malignom der deutschen Frau dokumentiert wurde. (WALDMANN, 2013)

Zwischen den Jahren 1970-2000 sind die Inzidenz und die Sterblichkeit des Zervixkarzinoms auf ein Viertel ihres Ausgangswertes zurückgegangen. Seit dem Jahre 2005 ist jedoch kein

erheblicher Rückgang dieser mehr erkennbar. Im Jahre 2013 erkrankten 4610 Frauen, im Durchschnitt mit 55,3 Jahren, in Deutschland an einem malignem invasiven Zervixkarzinom. Dies beträgt eine Inzidenz von 9,2 Erkrankten auf 100.000 Einwohnern. Bei etwa dreimal so vielen Patientinnen wurde ein Carcinoma in situ (CIS) im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung festgestellt. Es wurden im Jahre 2013 1550 Sterbefälle deutschlandweit aufgrund eines Zervixkarzinoms dokumentiert. Das durchschnittliche Sterbealter der Patientinnen liegt bei 65,7 Jahren. Im Hinblick auf die Sterblichkeit des Zervixkarzinoms ist in Europa ein deutliches Ost-West-Gefälle zu erkennen. So ist die Sterblichkeit südosteuropäischen Ländern viermal höher als in Deutschland. Finnland, Niederlande und Italien zeigen eine niedrigere Sterblichkeit des Zervixkarzinoms im Vergleich zu Deutschland auf. (ROBERT KOCH INSTITUT, 2016)

### **2.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Die Krankheitsentstehung des Zervixkarzinoms ist nicht eindeutig geklärt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Karzinogenese mit unterschiedlicher Wertigkeit. Es werden Hauptrisikofaktoren für eine Zervixkarzinomentstehung und nicht genetisch- bzw. genetischen Risikofaktoren unterschieden. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Als Hauptrisikofaktoren gelten eine nachgewiesene Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) sowie eine bereits bestehende Dysplasie der Zervix. Die Mehrheit der Zervixkarzinome sind von einer HPV Infektion ausgehend. In Deutschland sind Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom erkrankten, mit 50-60% HPV 16 positiv und mit 10-20% HPV 18 positiv. (WALDMANN, 2013)

### **2.4 Pathologie und Staging**

Das Zervixkarzinom lässt sich histologisch zwischen einem Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, adenosquamösen und neuroendokrinen Zervixkarzinom differenzieren. Der Anteil des Plattenepithelkarzinoms beträgt circa 80%, den des Adenokarzinoms 5-15%. Die Grundlagen dieser pathologischen Veränderungen sind häufig zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN). (KAUFMANN et al., 2013)

Das präoperative Staging des Zervixkarzinoms erfolgt nach klinischem Befund. Hierbei findet eine gynäkologische Tast- und Spekulumuntersuchung mit Probeentnahme zur zytologischen Befundung statt. Die Diagnostik bildet die Grundlage der Therapiewahl. Bei höhergradigen zytologischen Veränderungen ist eine diagnostische Kolposkopie mit gezielter Gewebeentnahme oder eine diagnostisch/therapeutische Konisation indiziert. Diagnostische Untersu-



chungen wie eine Narkoseuntersuchung, eine Zysto- und Rektosigmoidoskopie, Röntgen Thorax, i.v. Pyelogram und Kontrastmittelkoloskopie sind fakultativ. Die Einteilung des Zervixkarzinoms nach dem TNM Stadium ist obligatorisch, für das therapeutische Vorgehen wird das Stadium jedoch häufig nach der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) klassifiziert. Es ist zu beachten, dass die TNM Stadien dem der FIGO Stadien übereinstimmen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

In der folgenden Abbildung 2 ist die Ausbreitung des Zervixkarzinoms nach der FIGO-Klassifikation grafisch dargestellt.

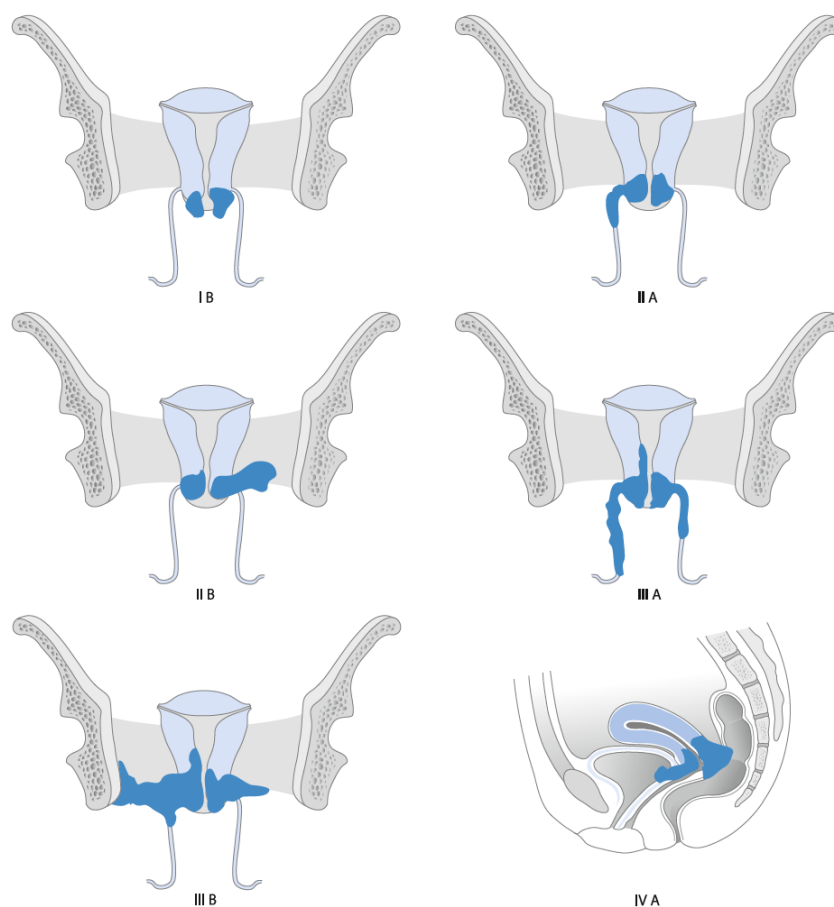


Abbildung 2: Ausbreitung des Zervixkarzinoms nach FIGO-Klassifikation (KAUFMANN et al., 2013)

## 2.5 Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik ist abhängig von dem klinisch festgelegtem FIGO Stadium. So empfiehlt die Leitlinie bei Patientinnen mit einem FIGO Stadium <IIB einen obligatorischen Nieren- als auch gynäkologischen Ultraschall. Zusätzlich hierzu ist gegebenenfalls eine Staging Operation, eine Röntgenaufnahme des Thorax, des Beckens und Abdomens, als auch eine MRT- Aufnahme des Beckens indiziert.

Bei Patientinnen mit klinisch diagnostiziertem FIGO Stadium >IIB ist neben der gynäkologischen Voruntersuchung mit Probeentnahme ebenso ein obligatorischer Nieren- als auch gynäkologischer Ultraschall durchzuführen. Des Weiteren werden neben der bildgebenden Diagnostik, welche auch im FIGO <IIB durchgeführt wird, noch eventuell eine Zysto-/Rektoskopie als auch einen Ultraschall der Skalenuslymphknoten durchgeführt.

Anhand des festgelegten klinischen Tumorstadiums wird in einer interdisziplinären Konferenz eine stadiengerechte Therapie des Zervixkarzinoms festgelegt.

<b>Risiko-/Prognosefaktor</b>	<b>Mikroinvasives Karzinom (Stadium T1a laut TNM Klassifikation)</b>	<b>Makroinvasives Karzinom (Stadium &gt;T1a laut TNM Klassifikation)</b>
<b>Tumorstadium</b>	Ja	Ja
<b>Tumortyp</b>	Ja (nur neuroendokrin)	Ja (nur neuroendokrin)
<b>Lymphgefäßinfiltration (L-Status)</b>	Ja (eventuell)	unklar
<b>Resektionsränder (R-Klassifikation)</b>	Ja	Ja
<b>Grading</b>	unklar	Ja
<b>Invasionstiefe und Ausdehnung in mm</b>	Ja	unklar
<b>Dreidimensionale Tumorgroße in cm</b>	Ja	Ja
<b>Pelvine Lymphknotenmetastasen</b>	Ja	Ja
<b>Paraaortale Lymphknotenmetastase (M-Status)</b>		Ja

Tabelle 1: Risiko- und Prognosefaktoren des mikro- und makroinvasiven Zervixkarzinom nach der Leitlinie (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## **2.6 Stadienabhängige Therapie**

### **Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium FIGO IA1 mit mindestens einem Risikofaktor**

Die Leitlinien legen fest, dass Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor (siehe Tabelle 1) eine operative Therapie erhalten. Hierbei ist zu unterscheiden, ob die Patientin bereits ihre Familienplanung abgeschlossen hat oder ob noch Kinderwunsch besteht. Im Falle eines bestehenden Kinderwunsches wird der Patientin eine Konisation oder Trachelektomie empfohlen. Nach einer abgeschlossenen Schwangerschaft wird durch eine sekundäre Hysterektomie die Operation komplettiert. Frauen mit abgeschlossener Familienplanung wird eine einfache Hysterektomie nahegelegt. Leitliniengerecht ist eine Radiochemotherapie nicht indiziert. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

### **Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IA1 mit mindestens 2 Risikofaktoren oder im Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor.**

In diesen Stadien empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine fertilitätserhaltene Therapie. Bei abgeschlossener Familienplanung als auch negativen pelvinen Lymphknoten ist eine Hysterektomie mit gegebenenfalls einer Adnexektomie beidseitig indiziert. Es wird hierbei von einer Resektion der Parametrien abgesehen. Diese Operation entspricht einer PIVER I Operation (siehe Tabelle 2). Bei bestehendem Kinderwunsch und ebenfalls negativen pelvinen Lymphknoten ist eine Konisation oder eine Trachelektomie zu empfehlen. Nach abgeschlossener Schwangerschaft sollte eine sekundäre Hysterektomie nach PIVER I die Therapie komplettieren. Eine paraaortale Lymphonodektomie sollte in diesen Stadien bei tumorbefallenen Sentinel-Lymphknoten oder pelvinen Lymphknotenmetastasen durchgeführt werden. Prämenopausale Patientinnen wird eine Ovariopexie aufgrund der intrinsischen Funktion der Ovarien empfohlen. Bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten können diese vor einer Radiochemotherapie operativ entfernt werden. Eine Radiochemotherapie ist bei histologisch nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen bzw. bei mehreren Risikofaktoren (siehe Tabelle 1) indiziert. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## **Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IA2 mit mindestens 2 Risikofaktoren**

In diesem Stadium ist kein Fertilitätserhalt möglich. Die Leitlinien empfehlen bei negativen pelvinen Lymphknoten eine radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien (PIVER II, siehe Tabelle 2). Die weitere Therapie ist identisch mit der Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IA1 mit mindestens 2 Risikofaktoren oder im Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## **Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IB1 und IIA1**

Die Leitlinie empfiehlt Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch und Tumoren <2 cm ohne Risikofaktoren eine radikale Trachelektomie. Nach Schwangerschaft wird eine sekundäre Hysterektomie angestrebt. Patientinnen mit abgeschlossenem Kinderwunsch und unauffälligen pelvinen Lymphknoten wird eine radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit Sicherheitsabstand im Gesunden empfohlen. Zusätzlich ist im Stadium IIA1 ein tumorfreier Resektionsrand der Scheidenmanschette indiziert. Eine paraaortale Lymphonodektomie wird Patientinnen mit pelvinen Lymphknotenmetastasen empfohlen. Sollte makroskopisch pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten tumorbefallen sein, so ist eine operative Entfernung vor Radiochemotherapie individuell zu klären.

Die Leitlinie empfiehlt eine Radiochemotherapie bei Inoperabilität, auf Wunsch der Patientin als auch bei histologisch nachgewiesenen pelvinen/paraaortalen Metastasen bzw. mehreren Risikofaktoren. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## **Therapie des Zervixkarzinoms im Stadium IB2, IIA2 und IIB**

Patientinnen mit negativen pelvinen Lymphknoten wird in diesen Stadien eine radikale Hysterektomie nach PIVER III, mit ggf. zusätzlicher Adnexektomie beidseitig empfohlen. Zusätzlich ist ein tumorfreier Resektionsrand der Scheidenmanschette empfohlen. Bei pelvinen Lymphknotenmetastasen ist eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie indiziert. Sollten makroskopisch pelvine und/oder paraaortale Lymphknoten tumorbefallen sein, so ist eine operative Entfernung vor Radiochemotherapie empfehlenswert.

Bei Scheidenbefall des Zervixkarzinoms sollte die Patientin eine (partielle) radikale Kolpektomie mit tumorfreien Resektionsrändern erhalten. Postmenopausal Erkrankten wird eine Adnexektomie beidseitig empfohlen. Dies gilt ebenso für prämenopausale Patientinnen, welche an einem Adenokarzinom erkrankt sind. Eine Ovariopexie ist bei prämenopausalen Patientinnen mit histologisch gesichertem Plattenepithelkarzinom sowohl vor geplanter Radiochemotherapie als auch intraoperativ bei adjuvanter Therapie indiziert. Eine Radiochemotherapie ist

bei Inoperabilität und bei histologisch nachgewiesenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen bzw. mehreren Risikofaktoren indiziert. In der Leitlinie wird erwähnt, dass ab Stadium IIB eine Radiochemotherapie bevorzugt wird. Ebenso ist in diesen Tumorstadien eine radikale Hysterektomie gegenüber einer Radiochemotherapie nicht von therapeutischem Vorteil. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

### **Therapie des Zervixkarzinoms im FIGO-Stadium III**

Die primäre Therapie dieses FIGO Stadiums ist eine Radiochemotherapie.

Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom im FIGO Stadium III leiden, wird eine operatives Staging und bei makroskopisch tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten eine Lymphonodektomie vor Radiochemotherapie empfohlen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

### **Therapie des Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IVA und IV B**

Im Stadium IVA ist nach Leitlinie eine primäre Radiochemotherapie indiziert. Bei ausgewählten Fällen ist eine primäre Exenteration zu erwägen.

Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom im Stadium IV B erkrankt sind, erhalten eine symptomatische operative Therapie als auch eine Radiochemotherapie. Es handelt sich hierbei um einen palliativen Therapieansatz mit der Zielsetzung der Symptomkontrolle, Erhöhung der Lebensqualität und Lebensverlängerung der Patientinnen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## 2.7 Operative Therapie

Die operative Therapie kann, abhängig vom FIGO-Stadium des Zervixkarzinom, variieren. Die standardmäßige Therapie eines Zervixkarzinoms ist die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs. Der Zugangsweg kann hierbei durch eine Laparotomie oder durch eine Laparoskopie erfolgen. Ernst Wertheim (1864-1920) entwickelte die abdominale radikale Hysterektomie im Jahre 1898. Um die systematische Lymphonodektomie wurde die Operation im Jahre 1949 durch Joseph Vincent Meigs erweitert. (KAUFMANN et al., 2013)

Im Jahre 1974 unterteilten Piver-Ruthledge et al. die radikale Hysterektomie in fünf verschiedene Klassifikationen. Diese Terminologie der Radikalität wird heute häufig verwendet. (MARIN et al., 2014)

<b>PIVER Klas-sifikation</b>	<b>Operationsablauf</b>
<b>PIVER I</b>	extrafasziale Hysterektomie (keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren).
<b>PIVER II</b>	(modifiziert-radikale Hysterektomie): Absetzen der A. uterina an der Überkreuzung des Ureters. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halben Weg zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand. Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale. Letztlich handelt es sich um eine extrafasziale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien medial der Ureteren.
<b>PIVER III</b>	(„klassische“ radikale Hysterektomie: Absetzen der A. uterina am Ursprung (A. iliaca interna o. A. vesicalis sup.). Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe an ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des oberen Vaginaldrittels (bis Vaginalhälfte). Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale.
<b>PIVER IV</b>	(erweiterte radikale Hysterektomie): Wie PIVER III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A.vesicalis superior, Resektion von bis zu 3/4 der Vagina.
<b>PIVER V</b>	Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuplantation

Tabelle 2: Klassifikation der radikalen Hysterektomie nach PIVER (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

## **2.8 Komplikationen der radikalen Hysterektomie bei der Erkrankung des Zervixkarzinoms**

Die standardmäßige Operation des Zervixkarzinom, die radikale Hysterektomie, birgt aufgrund ihrer Radikalität einige intra- als auch postoperative Komplikationen. Bei der abdominalen Wertheim-Meigs-Operation wird in der Literatur als häufigste intraoperative Komplikation ein mittelschwerer Blutverlust angegeben. Dieser ist mit einer Menge von 1000-2000 Millilitern (ml) angegeben. Schwere Blutungen mit >2000 ml intraoperativem Blutverlust sind seltenere Komplikationen. Die Verletzung der Harnblase ist eine weitere häufige Komplikation. (HRGOVIC et al., 2006)

Kaufmann et al. beschreiben in ihrer Arbeit folgende intraoperative Komplikationen bei einer radikalen Hysterektomie: Blutverlust (durchschnittlich 0,8 Liter) und febrile Morbidität. Postoperativ treten Komplikationen wie Blasendysfunktion, vesikovaginale Fisteln, urethrovaginale Fisteln, Fieber, Dünndarmileus als auch Lungenembolien auf. (KAUFMANN et al., 2013)

Postoperative Komplikationen nach einer Wertheim-Meigs-Operation sind Fieber, Wundinfektionen und tiefe Beinvenenthrombosen. Im weiteren Verlauf können Spätkomplikationen wie Harnblasenentleerungsstörungen, Lymphozelen, ureterovaginale- oder vesikovaginale Fisteln entstehen. Ebenso besteht die Gefahr einer Lungenarterienembolie als postoperative Komplikation. (HRGOVIC et al., 2006)

## **2.9 Morbidität der offenen radikalen Hysterektomie im Vergleich zur laparoskopischen radikalen Hysterektomie**

Die Inzidenz von Komplikationen ist bei einer totalen laparoskopischen radikalen Hysterektomie (TLRH) gegenüber einer offenen radikalen Hysterektomie (ORH) geringer. Malzoni et al. berichten in ihrer Arbeit von einem deutlich geringeren intraoperativen Blutverlust in der Gruppe der Patientinnen, welche eine laparoskopische Therapie erhalten haben. In der Arbeit von Malzoni et al. beträgt der durchschnittliche Blutverlust bei der laparoskopischen radikalen Hysterektomie durchschnittlich 55 ml. Im Vergleich hierzu liegt der Durchschnitt bei einer offenen radikalen Hysterektomie bei 145 ml. Im postoperativen Verlauf litten weniger laparoskopisch operierte Patientinnen unter Ileussympptomatik (TLRH: 20 Patientinnen vs. ORH 28 Patientinnen). Durch die fehlende Symptomatik wird eine adjuvante Radiatio erleichtert. Ebenso war der Krankenhausaufenthalt in der Gruppe der laparoskopisch operierten dieser Patientinnen geringer (TLRH 4 Tage vs. ORH 7 Tage).

Im Vergleich hierzu ist die Operationsdauer der offenen radikalen Hysterektomie geringer als die der laparoskopisch radikalen Hysterektomie (TLRH 196 min vs. ORH 152 min). (MALZONI et al., 2009)

## 2.10 Chemotherapie

Die Chemotherapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienabhängig. Sie kann entweder als primäre Therapie in Kombination mit einer Radiatio, als adjuvante Therapie bei vorhandenen Risikofaktoren oder bei Patientinnen mit Metastasen angewandt werden. Vor allem platinhaltige Substanzen haben gezeigt, dass sie in Kombination mit einer Radiatio einen hohen onkologischen Vorteil für die Patientinnen aufweisen. (HIDDEMANN, BARTRAM, 2010)

Das eingesetzte Chemotherapeutikum Cisplatin wird in Kombination mit einer Radiatio mindestens fünfmal mit einer Dosierung von 40 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) verwendet. Ist eine Chemotherapie als Monotherapie indiziert, so wird Cisplatin in einer Dosierung von 50-100 mg/m<sup>2</sup> KOF appliziert. (HIDDEMANN, BARTRAM, 2010)

Sollte aufgrund von Oto- und Nephrotoxizität die Gabe dieses Chemotherapeutikum kontraindiziert sein, so ist der Wechsel des Chemotherapeutikums zu Carboplatin möglich. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Obwohl das Chemotherapeutikum Cisplatin im Rahmen einer Radiatio deutlich geringer dosiert wird, werden bei der kombinierten Radiochemotherapie gute Behandlungsergebnisse erzielt. Dies beruht unter anderem auf die durch das Chemotherapeutikum indizierten additive und synergistische Mechanismen im Zellzyklus, wodurch unter anderem die Strahlensensibilität der Zellen erhöht wird. (TAMBARO et al., 2004)

## 2.11 Radiotherapie

Die Radiotherapie erfolgt meist simultan mit der Gabe eines Chemotherapeutikums. Die Therapie verläuft ebenso stadienabhängig. Bei fortgeschrittenem Stadium des Zervixkarzinoms erhält die Patientin eine primäre Radiochemotherapie.

Patientinnen mit einer geringen Tumorausdehnung aber hohem Rezidivrisiko erhalten nach Operation eine adjuvante Radiochemotherapie. Die Risikofaktoren für ein hohes Rezidivrisiko sind befallene Lymphknoten, R1-Resektion und ein ausgedehnter Befall der Parametrien. (KAUFMANN et al., 2013)

Die Radiatio erfolgt mit einer Gesamtdosis von 45-50,4 Gray (Gy). Die täglichen Einzeldosen betragen hierbei 1,8–2 Gy. Im Bereich der Parametrien bzw. einzelner vergrößerter Lymphknoten ist ein Boost von 9 Gy möglich. Die perkutane Radiatio sollte eine Gesamtdauer von 56 Tagen nicht überschreiten. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Aufgrund der perkutanen Radiatio der Zervix werden umliegende Organe, wie zum Beispiel der Dünn- und Dickdarm, mit bestrahlt. Hierdurch können Komplikationen wie erhöhte Stuhlfrequenzen bis hin zu Diarrhöen entstehen. Zusätzlich ist mit radiogenen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu rechnen. (HIDDEMANN, BARTRAM, 2010)



## **2.12 Komplikationen und Morbidität der kombinierten Radiochemotherapie**

Die Komplikationen der kombinierten Radiochemotherapie lassen sich in Akut- und Spättoxizitäten einteilen. Häufige Akuttoxizitäten der Behandlung betreffen den Urogenitaltrakt (Harnwegsinfektionen, Schmerzen beim Wasserlassen, Brennen und Pollakisurie), den Gastrointestinaltrakt (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, rektovaginale Fisteln) und die Haut (Erythembildung, Hyperpigmentierung der Haut). Die Inzidenz von Komplikationen ist mit der kombinierten Radiochemotherapie gestiegen. Durch die Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung kommt es zu einer größeren Anzahl von Akuttoxizitäten. (HIDDEMANN, BARTRAM, 2010) Misra et al. berichten in ihrer Arbeit, dass durch die Zugabe von Cisplatin zu einer Radiotherapie die Häufigkeit von Komplikationen wie Anämien, Neutropenien und gastrointestinale Beschwerden signifikant steigen. (MISRA et al., 2018)

Nebenwirkungen, welche bis zu 90 Tage nach der Therapie auftreten werden als Spättoxizitäten bezeichnet. Sie manifestieren sich häufig chronisch. Spättoxizitäten der kombinierten Radiochemotherapie betreffen vor allem den Bereich des Strahlenfeldes. Hierdurch kommt es zur chronischen Proktitiden, chronischen Zystitiden, Zensierungen des Rektosigmoids, der Urethra und der Vagina. Ebenfalls können Dyspareunien, Lymphödeme und Niereninsuffizienzen auftreten. (HIDDEMANN, BARTRAM, 2010)

In der Arbeit von Misra et al. werden Spättoxizitäten wie Proktitiden bei 21 von 79 Patientinnen beschrieben. Ebenso wird unter anderem von einem häufigen Auftreten von Zystitiden (27 von 79 Patientinnen) berichtet. (MISRA et al., 2018)

Im Hinblick auf die Therapie berichten Green et al., dass die kombinierte Radiochemotherapie zu einer Besserung des progressionsfreien- und Gesamtüberleben führt. (GREEN et al., 2005)

## **2.13 Metastasen und Rezidive des Zervixkarzinoms**

Das Zervixkarzinom führt früh zu lymphogenen Metastasierung. Weniger als 5% der Zervixkarzinome metastasieren hämatogen. Bei einer hämatogenen Metastasierung treten vor allem Metastasen in der Lunge und den Knochen auf. (KAUFMANN et al., 2013)

Patienten mit Metastasierung des Zervixkarzinoms haben eine deutlich geringere Überlebenschance als Patientinnen mit Metastasen eines anderen Karzinoms. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Das Zervixkarzinom weist Rezidivraten von 8-26% auf. Das mittlere Zeitintervall von Abschluss der primären Therapie bis Zeitpunkt der Rezidivfeststellung beträgt durchschnittlich 7-36 Monate. Hierbei kommt es am häufigsten zu lokalen Beckenrezidiven als auch zu Fernmetastasen. Patientinnen, welche nach einer primären Operation ein Beckenwandrezidiv erleiden,

sollten mit einer Radiochemotherapie therapiert werden. Nach diagnostizierten Fernmetastasen besteht die Möglichkeit einer Monotherapie mit Cisplatin. Ist diese Therapie bereits erfolgt, so ist die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin empfohlen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Durch die Gabe der Zytostatika Cisplatin und Topotecan kann das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Cisplatin Monotherapie verlängert werden (LONG et al., 2005).

Die Nachsorge nach einer abgeschlossenen Primärtherapie beträgt fünf Jahre (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014).

## **2.14 Fragestellung**

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Auswertung folgender Fragen:

- Wie wurden Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in den Jahren 2005–2015 behandelt?
- Auswertung des onkologischen Outcomes und Nebenwirkungen in Abhängigkeit der erfolgten Therapie.
- Die Morbidität der einzelnen Therapieverfahren:
  - Operation und kombinierte Radiochemotherapie
  - Operation und Chemotherapie
  - Operation und Radiatio
  - alleinige Operation
  - primäre kombinierte Radiochemotherapie
  - primäre Radiatio
  - keine Behandlung

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Patientendaten**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten von 156 Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom erkrankten, erhoben. Die Daten, welche Patientinnen mit einem Erstdiagnosedatum zwischen 01.01.2005 bis 01.07.2015 berücksichtigen, wurden dem Tumorzentrum des Universitätsklinikum des Saarlandes entnommen. Diese Daten beinhalteten: Patienten ID, Geburtsdatum, Diagnosedatum, Todesdatum, ICD Code und TNM Stadium.

Die weitere Erhebung relevanter Daten dieser Dissertation wurden anhand Patientenakten mithilfe des Klinikprogramms SAP durchgeführt und Mittels Microsoft Excel wurde eine Datenbank erstellt. Hierfür wurden die Daten gegliedert (siehe Tabelle 3) und aus den jeweiligen Operationsberichten, Laborbefunden, Arztbriefen und Tumorboardentscheidungen erhoben. Mithilfe Microsoft Word wurden Tabellen und Abbildungen erstellt.

<b>OP</b>	<p>Operation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Operation am Universitätsklinikum des Saarlandes oder Extern</li> <li>○ Operationstechnik ( offene oder laparoskopische Operation)</li> <li>○ Operationsart</li> <li>○ intraoperative Komplikationen</li> <li>○ Organverletzungen, Blutungen</li> <li>○ intraoperativer Blutverlust</li> <li>○ präoperativer Hämoglobinwert</li> <li>○ postoperativer Hämoglobinwert</li> <li>○ Differenz des Hämoglobinwerts</li> <li>○ Erythrozytenkonzentrate</li> <li>○ postoperative Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Embolien, Thrombose, Anämie, Abszesse, Lymphozelen, Wundheilungsstörungen, Fieber, Pneumonie</li> </ul> </li> <li>○ Hospitalisationsdauer und Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen</li> </ul>
<b>Krankheitsverlauf</b>	<p>Metastasen</p> <p>Rezidive</p> <p>Tod</p>
<b>Chemotherapie</b>	<p>Art des Zytostatikums</p> <p>Dosierung</p> <p>Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplikationen welche unter der Gabe oder durch die Gabe des Zytostatikum ausgelöst wurden (u.a. Leukopenien, Nausea)</li> </ul>
<b>Strahlentherapie</b>	<p>Dosierung</p> <p>Komplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplikationen welche unter Radiatio entstanden sind (u.a. Diarrhö, Zystitis, Dermatitis)</li> </ul>

Tabelle 3: relevante Daten der Patientenakten

### 3.2 Patientengliederung

Für einen besseren Vergleich der verschiedenen Therapien wurde das Gesamtkollektiv von 156 Patientinnen in sieben Gruppen unterteilt. Innerhalb dieser Gruppen erhielten die Patientinnen die gleiche Therapie.

Es ist zu beachten, dass die Patientinnen, unabhängig von der leitliniengerechten Therapie, derjenige Gruppe zugeordnet wurden, welche Therapie sie erhalten haben.

Die Unterteilung und die erfolgte Therapie ist Tabelle 4 zu entnehmen.

<b>Gruppen</b>	<b>Art der Behandlung</b>
<b>Gruppe 1</b>	Operation und kombinierte Radiochemotherapie
<b>Gruppe 2</b>	Operation und Chemotherapie
<b>Gruppe 3</b>	Operation und Radiatio
<b>Gruppe 4</b>	alleinige Operation
<b>Gruppe 5</b>	primäre kombinierte Radiochemotherapie
<b>Gruppe 6</b>	primäre Radiatio
<b>Gruppe 7</b>	keine Behandlung

Tabelle 4: Gruppeneinteilung der Patientinnen

### **3.3 Geburtsdatum, Diagnosedatum, Todesdatum**

Das Geburtsdatum wurde aus den Daten des Tumorzentrums des Universitätsklinikum des Saarlandes entnommen.

Das Diagnosedatum ist definiert als das Datum der Entnahme einer pathologischen Probeexzision. Das Alter bei Diagnosestellung der Patienten bezieht sich auf die Zeitspanne ihres Geburtsdatums bis zum Datum der Diagnosestellung.

Das Todesdatum wurde aus den Daten des Tumorzentrums des Universitätsklinikum des Saarlandes entnommen. Das Todesalter der Patientinnen wurde aus der Differenz zwischen Todesdatum und Geburtsdatum berechnet.

### 3.4 ICD-10-Code (DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION, 2018)

Da die Patienten zwischen den Jahren mit Erstdiagnosedatum 01.01.2005–01.07.2015 eingeschlossen wurden, sind sie nach ICD Codes des jeweiligen Jahres codiert. Hierzu siehe Tabelle 5.

ICD Code	Bedeutung
<b>C53.9</b>	Bösartige Neubildung der Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
<b>C53.8</b>	Bösartige Neubildung der Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
<b>C53.1</b>	Bösartige Neubildung der Cervix uteri - Ektozervix
<b>C53.0</b>	Bösartige Neubildung der Cervix uteri - Endozervix
<b>C80.9</b>	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
<b>D06.1</b>	Carcinoma in situ der Cervix uteri – Ektozervix
<b>D06.9</b>	Carcinoma in situ der Cervix uteri, nicht näher bezeichnet

Tabelle 5: Bedeutung der ICD Codes nach Stand ICD 2018 (DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION, 2018)

### 3.5 TNM Klassifikation (WITTEKIND, 2014)

Das TNM-System zur Beschreibung der anatomischen Ausbreitung der Erkrankung beruht auf der Feststellung der drei Komponenten:

T – Ausdehnung des Primärtumors

N – Fehlen oder Vorhandensein und Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen

M – Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen

TNM Kategorie	FIGO-Klassifikation	Definition
<b>TX</b>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>		kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ
<b>T1</b>	<b>I</b>	Zervixkarzinom begrenzt auf den Uterus (die Ausdehnung auf das Corpus uteri sollte dabei unbeachtet bleiben)

<b>T1a</b>	<b>IA</b>	invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert
<b>T1a1</b>	<b>IA1</b>	Tumor mit einer Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger und 7,0 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung
<b>T1a2</b>	<b>IA2</b>	Tumor mit einer Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm und 7,0 mm oder weniger in größter horizontaler Ausdehnung
<b>T1b</b>	<b>IB</b>	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsionen, auf die Zervix beschränkt
<b>T1b1</b>	<b>IB1</b>	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsionen 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T1b2</b>	<b>IB2</b>	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsionen von mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	<b>II</b>	Zervixkarzinom infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
<b>T2a</b>	<b>IIA</b>	ohne Infiltration des Parametriums
<b>T2a1</b>	<b>IIA1</b>	klinisch sichtbare Läsion, bis 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T2a2</b>	<b>IIA2</b>	klinisch sichtbare Läsion, mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	mit Infiltration des Parametriums
<b>T3</b>	<b>III</b>	Zervixkarzinom breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	Tumor befällt unteres Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder stumme Niere
<b>T4</b>	<b>IV</b>	Tumor infiltriert Schleimhaut von Blase oder Rektum und/oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens

<b>N0</b>		keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>		regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>NX</b>		regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
<b>M0</b>		keine Fernmetastasen
<b>M1</b>		Fernmetastasen (eingeschlossen Metastasen in inguinalen Lymphknoten und intraperitoneale Metastasen). Nicht eingeschlossen sind Metastasen in der Vagina, der Serosa, des Beckens und der Adnexe(n)

Tabelle 6: TNM Stadium des Zervixkarzinom (WITTEKIND, 2014) FIGO Klassifikation des Zervixkarzinom (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

### 3.6 Operationsart, intraoperative Komplikationen, intraoperativer Blutverlust

Die Operationsart und das Operationsdatum wurden aus dem jeweiligen Operationsbericht der Patientenakte entnommen. Es wurde differenziert, ob die Operation im Falle einer radikalen Hysterektomie laparoskopisch oder offen durchgeführt wurde. Hierbei ist zu erwähnen, dass rein diagnostische Operationen wie Zystoskopien und Hysteroskopien nicht in den Ergebnissteil eingeschlossen wurden.

Intraoperative Komplikationen wurden aus den jeweiligen Operationsberichten der Patientenakten entnommen. Hierbei wurden insbesondere auf Organverletzungen und -läsionen, als auch auf Blutverluste geachtet.

Der intraoperative Blutverlust wurde dem entsprechenden Operationsbericht der Patientenakte entnommen.

### 3.7 Hämoglobinwert, Erythrozytenkonzentrate

Der präoperative Hämoglobinwert wurde aus der letzten Blutentnahme vor der Operation entnommen. Der postoperative Hämoglobinwert stammt aus der ersten Blutentnahme nach der Operation. Aus diesen beiden Werten wurde die Differenz berechnet und als Hämoglobindifferenz definiert. Alle Werte haben die Einheit g/dl und wurden durch das Labor des Universitätsklinikum des Saarlandes bestimmt.



Die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate wurden aus dem jeweiligen Transfusionsberichten in den Patientenakten entnommen. Hierbei wurde auch zwischen postoperativ oder intraoperativ durchgeführten Transfusionen differenziert.

### **3.8 Postoperative Komplikationen, Hospitalisationsdauer, stationäre Wiederaufnahme**

Die postoperativen Komplikationen, einschließlich Thrombosen und Embolien, wurden den jeweiligen Patientenakten entnommen. Eingeschlossen werden Komplikationen bis 30 Tage nach erfolgter Operation.

Die Hospitalisationsdauer ist aus dem endgültigen Arztbrief bei Entlassung ersichtlich. Sie setzt sich aus der präoperativen stationären Aufnahme bis zur Entlassung zusammen und wird in Tagen angeben. Die stationäre Wiederaufnahme wurde im Zeitraum von 30 Tagen nach Entlassung beobachtet. Bei wiederaufgenommen Patienten wurde dies in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert.

### **3.9 Metastasen und Rezidive**

Metastasen und Rezidive wurden durch die jeweilige Umfelddiagnostik oder aus den Daten des Tumorregisters festgestellt. Die Daten hierzu sind der Vorstellung im Tumorboard der Universitätsfrauenklinik des Universitätsklinikum des Saarlandes entnommen und wurden mithilfe aktueller Daten des Tumorzentrums des Universitätsklinikum des Saarlandes im Januar 2018 aktualisiert. Es wurde die Zeit zwischen Diagnosedatum und Datum des Rezidivs/Metastasen in Monaten berechnet. Ebenso wurde die Lokalisation angegeben.

### **3.10 Chemotherapie**

Die Chemotherapie wurde entweder in der Onkologischen Ambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes, auf der Station RA-01 der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes oder extern verabreicht. Das Zytostatikum als auch die Dosierung wurde aus den jeweiligen Patientenakten entnommen. Ebenso wurde aus den Patientenakten ausgewertet, ob die Patientinnen eine neoadjuvanten oder eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Des Weiteren wurde darauf geachtet, ob die Chemotherapie im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie oder als Monotherapie appliziert wurde.

Die Komplikationen der Chemotherapie wurden aus den jeweiligen Patientenakten entnommen. Hierbei wurde vor allem auf Komplikationen wie Nausea, Übelkeit und Leukopenien geachtet. Jegliche andere, im Rahmen der Chemotherapie auftretende, Komplikationen wurden ebenfalls dokumentiert und ausgewertet.

### **3.11 Strahlentherapie**

Die Bestrahlung der Patientinnen fand entweder in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes oder extern statt. Die jeweiligen Gray-Dosen wurden aus den Bestrahlungsprotokollen der Patientinnen entnommen. Ebenso wurde dokumentiert, ob es sich um eine neoadjuvanten oder adjuvante Bestrahlung handelte. Des Weiteren wurde darauf Bezug genommen, ob die Radiatio im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie stattfand.

Die Komplikationen, welche die Patientinnen während der Radiatio erlitten, wurden aus den jeweiligen Patientenakten der Strahlentherapie entnommen. Hierbei wurde vor allem auf Komplikationen wie Diarrhöen, Zystitiden, Dermatitis und Übelkeit geachtet. Jegliche andere Komplikationen, welche mit einer Radiatio zusammenhängen, wurden ebenfalls dokumentiert und ausgewertet.

### **3.12 Statistik**

Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane wurden mithilfe der Software Microsoft Excel berechnet.

Mithilfe SPSS wurde eine Kaplan-Meier Kurve sowie der Kaplan Meier Schätzer berechnet. Die Signifikanz verschiedener Gruppen wurde durch einen Log Rank Test berechnet.

### **3.12 Patienteneinwilligung**

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive anonymisierte Auswertung von Patientendaten.

Die Patientinnen wurden im Rahmen ihrer Therapie von einem behandelten Arzt ausführlich aufgeklärt. Die Behandlungseinwilligung wurde in den jeweiligen Patientenakten gesichtet. Die Patientinnen wurden unabhängig von dieser Dissertation behandelt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Gesamtkollektiv**

#### **4.1.1 Zusammensetzung**

In dieser Dissertation wird ein Kontingent von 156 Patientinnen betrachtet, welches in 7 Gruppen unterteilt ist.

Der Altersmittelwert der Erkrankten betrug 51,89 Jahre  $\pm$  14,64, der Median 50 Jahre. Insgesamt sind 25 Patientinnen (16,02%) verstorben. Der Mittelwert zwischen Diagnosedatum und Todesdatum betrug 14,8  $\pm$  21,08 Monate, der Median lag bei 7 Monaten.

Das Follow Up dieser Dissertation betrug im Mittelwert aller 156 Patientinnen 22,66  $\pm$  23,35 Monate. Der Median des Follow Up wurde mit 18 Monaten berechnet.

Das T-Stadium T2b wurde bei 32 Patientinnen (20,51%), das T-Stadium T1b1 bei 31 Patientinnen (19,87%) dokumentiert. Die weitere Verteilung des Tumorausdehnungsstadiums lässt sich der Tabelle 7 entnehmen:

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Tx</b>	2	1,28
<b>Tis</b>	6	3,85
<b>T1a</b>	2	1,28
<b>T1a1</b>	8	5,13
<b>T1a2</b>	5	3,20
<b>T1b</b>	6	3,84
<b>T1b1</b>	31	19,87
<b>T1b2</b>	12	7,69
<b>T2</b>	3	1,92
<b>T2a</b>	1	0,64
<b>T2a1</b>	4	2,56
<b>T2a2</b>	11	7,05
<b>T2b</b>	32	20,51
<b>T3</b>	2	1,28
<b>T3b</b>	7	4,49
<b>T3-T4</b>	4	2,56
<b>T4</b>	20	12,82

Tabelle 7: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156)

Das N-Stadium der Erkrankten teilt sich in 89 Erkrankte (57,05%) mit dem Nodalstatus N0 und 51 Patientinnen (32,69%) mit dem Nodalstatus N1 auf. Die weitere Verteilung ist in Abbildung 3 aufgeführt.

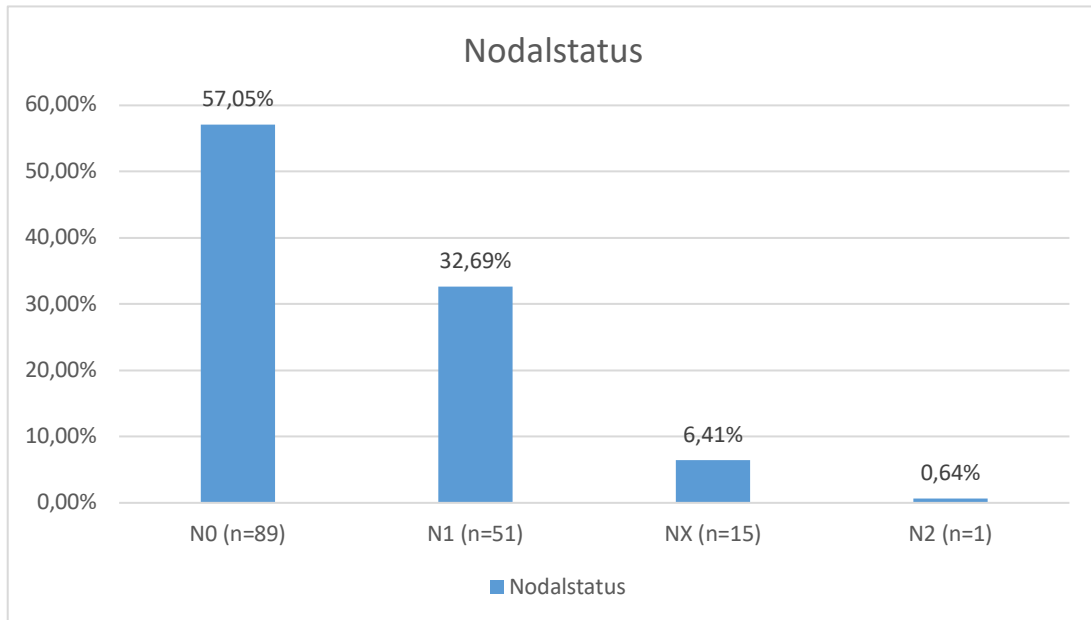


Abbildung 3: Nodalstatus (N-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156)

Bei 138 der 156 Patientinnen (83,98%) wurden keine Fernmetastasen festgestellt, 10 Patientinnen (6,41%) wurde das Stadium M1 zugeordnet. Für die weitere Verteilung siehe Abbildung 4.

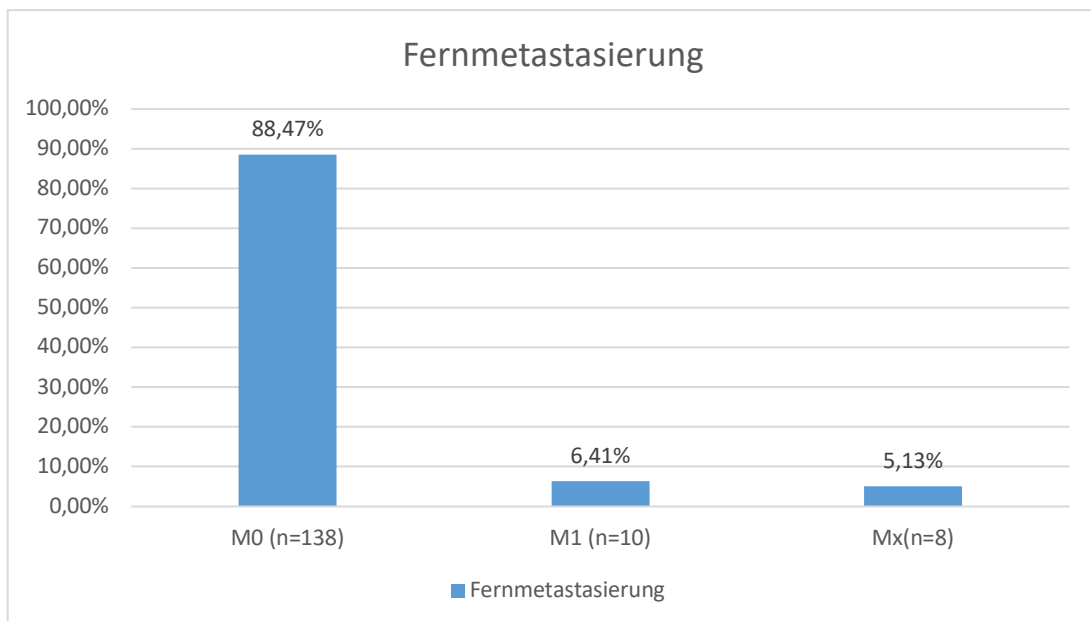


Abbildung 4: Fernmetastasierung (M-Stadium) des Gesamtkollektivs (n=156)

#### 4.1.2 Operationen und intraoperative Komplikationen

Insgesamt wurden 137 der 156 Patientinnen (87,82%) operiert. Die am häufigsten durchgeführten Operationen waren hierbei mit 92 Dokumentationen die Operation nach Wertheim-Meigs (67,15%) und mit 13 Dokumentationen die Operation nach PIVER II (9,48%). Die weitere Aufteilung ist der Abbildung 5 zu entnehmen.

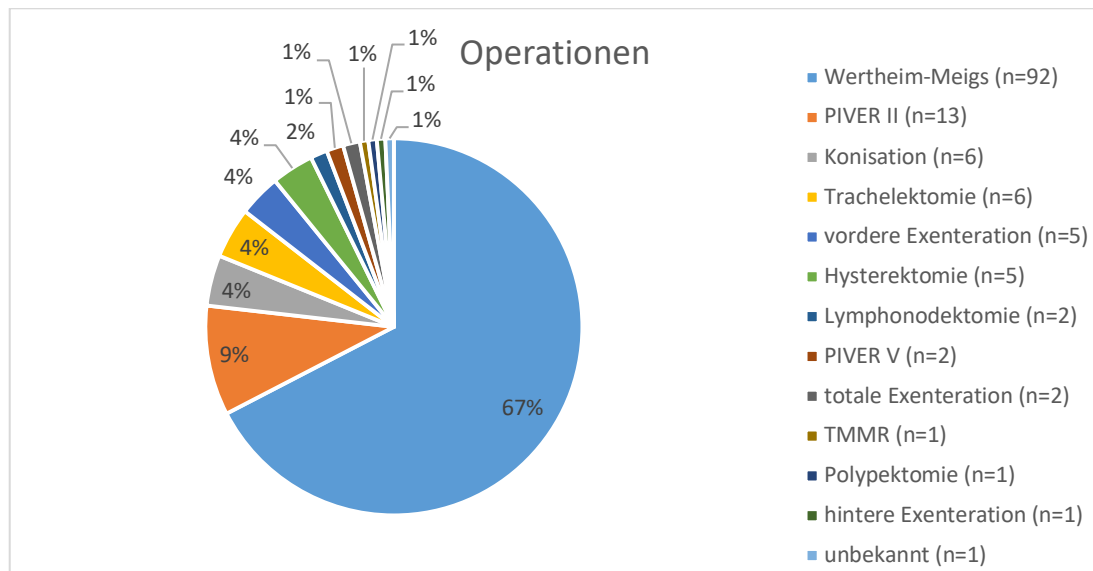


Abbildung 5: Operationen des Gesamtkollektivs (n=137)

Insgesamt traten bei 21 von 137 Patientinnen (15,32%) intraoperative Komplikationen auf. Ebenso wurden 21 Fälle von Komplikationen dokumentiert. Am häufigsten kam es zu Blasenläsionen (5,11%) und Ureterläsionen (2,92%). Die weitere Verteilung ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Komplikationen	Auftreten der Komplikationen	Anteil in %
Blasenläsion	7	5,11
Ureterläsion	4	2,92
Blutverlust	4	2,92
Dünndarmperforation	3	2,19
Rektumperforation	1	0,73
Gefäßverletzung	1	0,73
Nervenläsion	1	0,73

Tabelle 8: intraoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs (n=137)

### 4.1.3 Operationstechnik und Rezidivhäufigkeit

106 Patientinnen (77,37%) erhielten entweder eine Operation nach Wertheim-Meigs oder nach PIVER II. 71 Patientinnen (66,98%) wurden laparoskopisch operiert. Die Operationstechniken und deren Häufigkeit sind in Abbildung 6 aufgeführt.

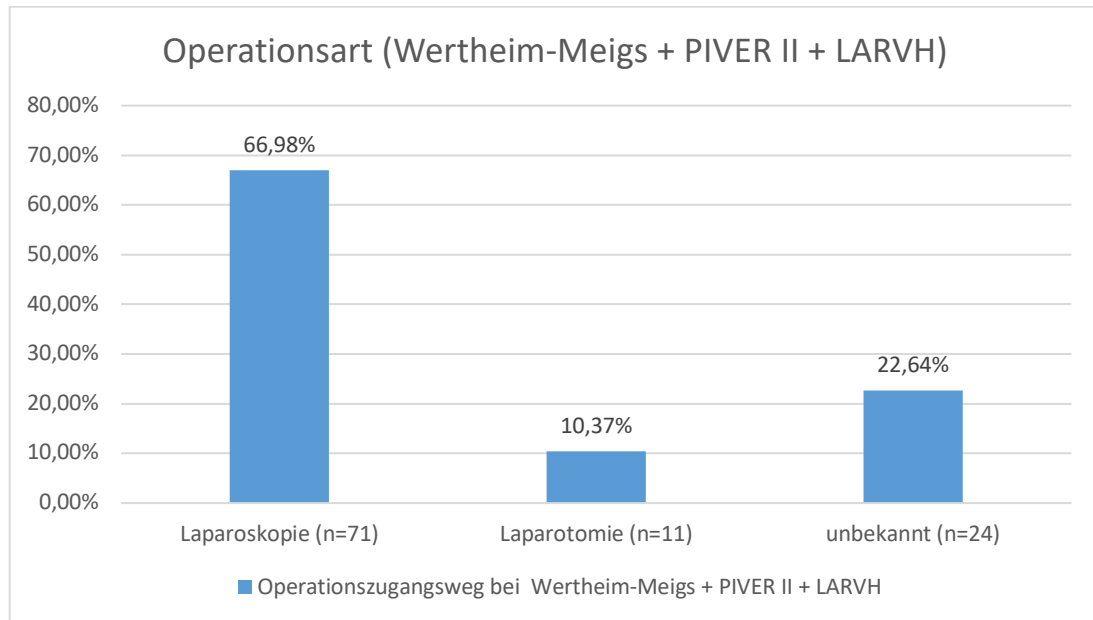


Abbildung 6: Operationszugangsweg bei Wertheim-Meigs-Operation, PIVER II Operation und LARVH (n=106)

12 Patientinnen, bei denen der Zugangsweg der Wertheim-Meigs oder PIVER Operation unbekannt war, erlitten im Mittelwert nach  $28,75 \pm 18,98$  Monaten nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Der Median lag bei 22 Monaten.

Keine der 11 Patientinnen, welche eine Laparotomie erhalten haben, zeigt ein Auftreten eines Rezidivs des Zervixkarzinoms.

7 Patientinnen (9,89%), welche sich einer laparoskopischen Wertheim-Meigs oder PIVER II Operation unterzogen, erlitten im Mittelwert ein Rezidiv nach  $20,43 \pm 5,21$  Monaten. Der Median liegt bei 19 Monaten.

In Abbildung 7 werden die Operationstechniken der Konisationen, welche bei 6 Patientinnen (4,37%) durchgeführt wurden, aufgeführt.

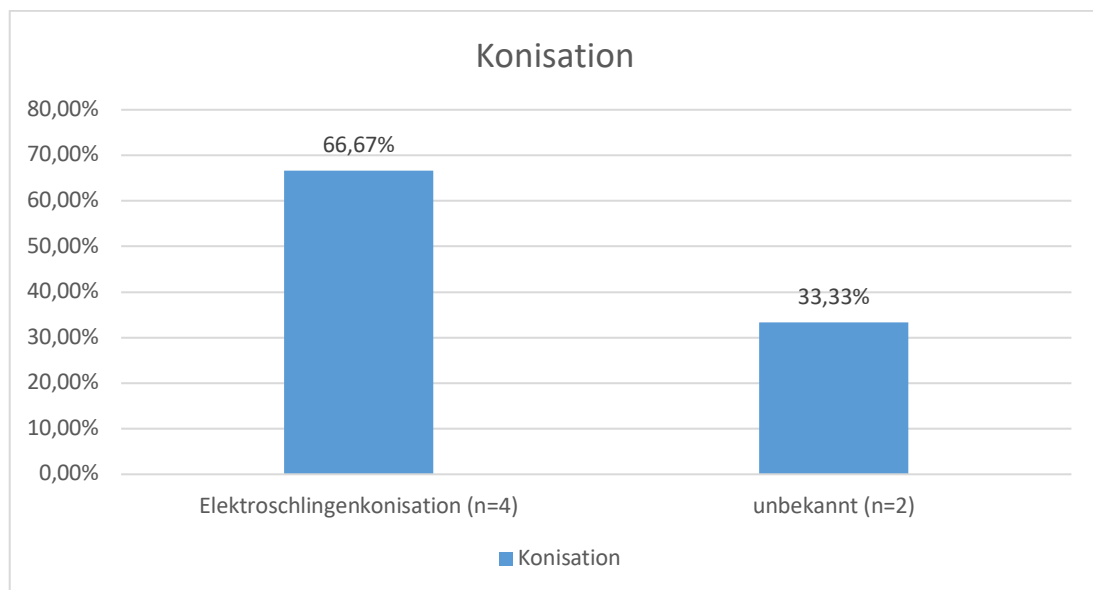


Abbildung 7: Operationstechnik der Konisation (n=6)

#### 4.1.4 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Der präoperative Hämoglobinmittelwert betrug  $12,46 \pm 1,84$  g/dl, der Median lag bei 12,9 g/dl. Der postoperative Hämoglobinmittelwert betrug  $10,24 \pm 1,49$  g/dl, der Median lag bei 10,1 g/dl. Die Hämoglobindifferenz des Gesamtkollektivs wurde im Mittelwert mit  $2,05 \pm 0,25$  g/dl und im Median mit 0,15 g/dl berechnet. Der Mittelwert des intraoperativen Blutverlusts lag bei  $0,212 \pm 0,24$  l, der Median bei 0,15 l.



Insgesamt erhielten 14 Patientinnen (10,22%) Erythrozytenkonzentrate (EK). Hierbei ist dokumentiert, dass bei 14 Patientinnen (50%) zwei Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden. Die weitere Verteilung ist Abbildung 8 zu entnehmen.

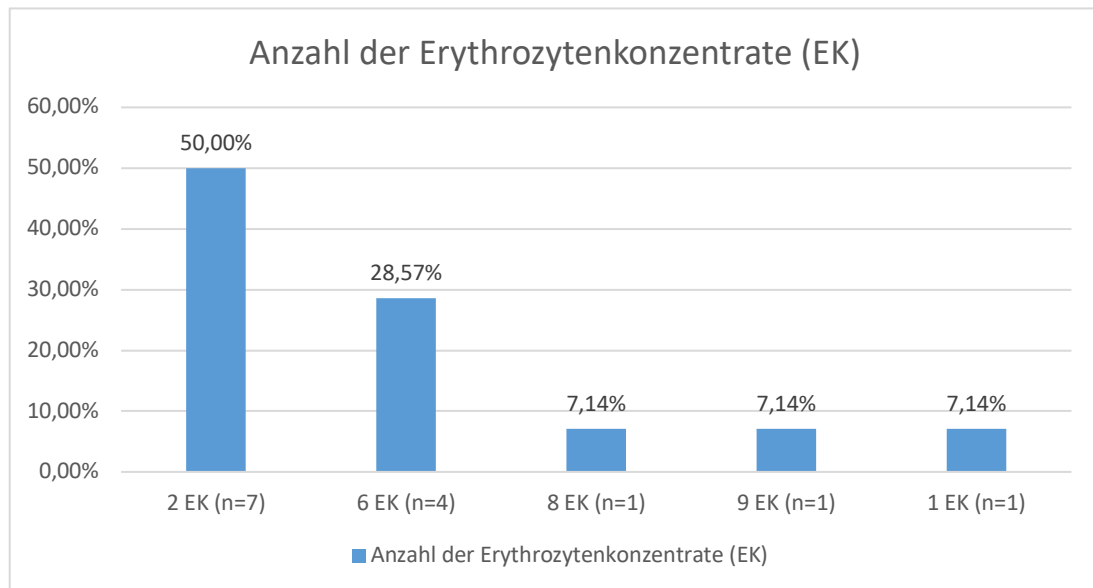


Abbildung 8: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate des Gesamtkollektivs (n=14)

Lediglich bei einer Patientin wurden 6 Erythrozytenkonzentrate intraoperativ transfundiert. Die anderen Transfusionen wurden postoperativ durchgeführt.

22 von 137 (16,05%) Patientinnen litten unter postoperativen Komplikationen.

4 Patientinnen (2,92%) erlitten postoperativ eine Thrombose, 5 der 137 operierten Patientinnen (3,65%) erkrankten im postoperativen Verlauf an einer Lungenembolie.

Bei 11 von 137 operierten Patientinnen (8,02%) wurden andere postoperative Komplikationen dokumentiert. Hierbei ist zu beachten, dass es sich in der untenstehenden Tabelle um die Häufigkeit des Auftretens der Komplikationen handelt. Es wurden 14 verschiedene postoperative Komplikationen dokumentiert. Insgesamt wurden 22 Komplikationen beobachtet.

Die Verteilung der postoperativen Komplikationen ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

<b>Postoperative Komplikationen</b>	<b>Auftreten der Komplikation</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Lungenembolie</b>	5	3,64
<b>Thrombose</b>	4	2,92
<b>Harnwegsinfekt</b>	2	1,46
<b>Urosepsis</b>	1	0,73
<b>Pleuraerguss</b>	1	0,73
<b>Nierenversagen</b>	1	0,73
<b>Areflexie des sphincter ani</b>	1	0,73
<b>Harnstau</b>	1	0,73
<b>Blasenentleerungsstörung</b>	1	0,73
<b>Nierenstau</b>	1	0,73
<b>Mediainfarkt</b>	1	0,73
<b>Wundheilungsstörung</b>	1	0,73
<b>Anämie</b>	1	0,73
<b>Abszess</b>	1	0,73

Tabelle 9: postoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs (n=137)

Der Mittelwert des stationären Aufenthalts des Gesamtkollektivs betrug  $10,68 \pm 9,2$  Tage, der Median 8 Tage. 9 Patientinnen (6,57%) wurden innerhalb von 30 Tagen wiederaufgenommen.

#### 4.1.5 Metastasen und Rezidive

44 der 156 Patienten (28,20%) erkrankten aufgrund des Zervixkarzinoms an Metastasen. Hierbei wiesen bei Diagnosestellung bereits 10 Patientinnen Metastasen auf und wurden dem Stadium M1 zugeordnet.

Die Metastasen wurden im Mittelwert nach  $14,53 \pm 16,05$  Monaten nach Diagnosestellung diagnostiziert. Der Median lag bei 9 Monaten.

Die häufigsten Metastasen bildeten sich hierbei jeweils einundzwanzigmal in der Lunge (13,46%) und den Lymphknoten (13,46%). Die weiteren Metastasierungslokalisationen sind in Abbildung 9 aufgeführt.

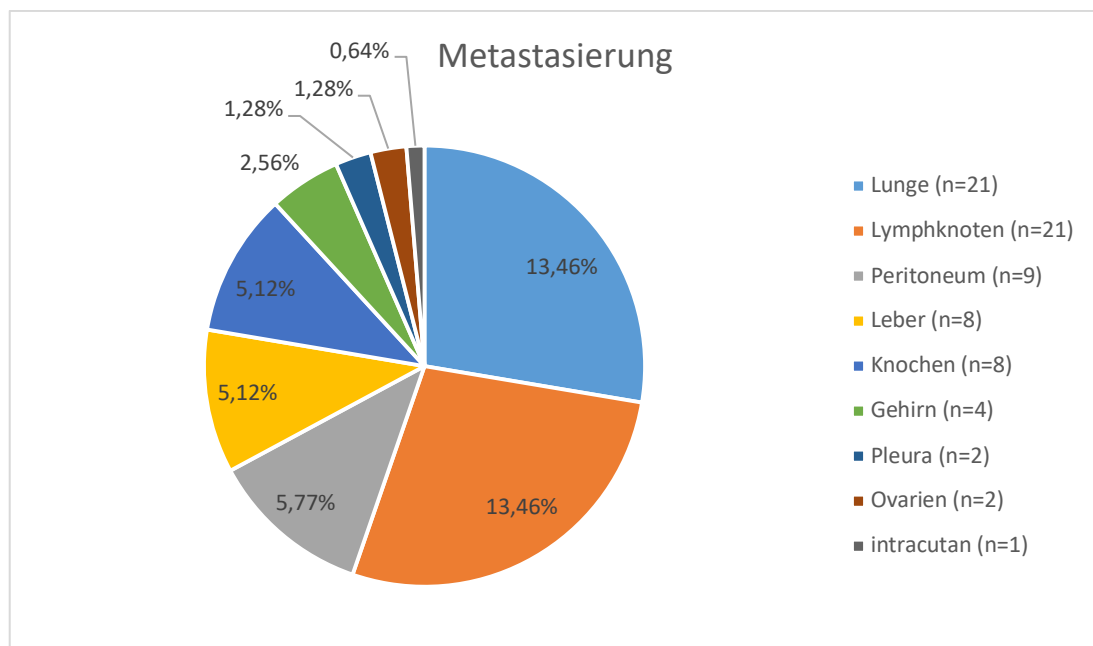


Abbildung 9: Metastasierung des Zervixkarzinoms bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=156)

Die Rezidive wurden nur bei operierten Patienten dokumentiert. Von den 137 operierten Patientinnen erlitten 22 Patientinnen (16,05%) ein Rezidiv.

Die Rezidive wurden im Mittelwert nach  $22,95 \pm 16,05$  Monaten nach Diagnosestellung diagnostiziert. Der Median lag bei 19 Monaten.

Das Rezidiv-Follow-up lag im Mittelwert bei  $23,87 \pm 23,53$  Monaten. Der Median lag bei 19 Monaten.

Am häufigsten bildeten sich Rezidive des Zervixkarzinoms am Scheidenstumpf. Dies wurde elfmal dokumentiert (8,02%). Am zweithäufigsten bildeten sich Rezidive im kleinen Becken (fünfmal, 3,65%). Die weitere Verteilung ist Abbildung 10 zu entnehmen.

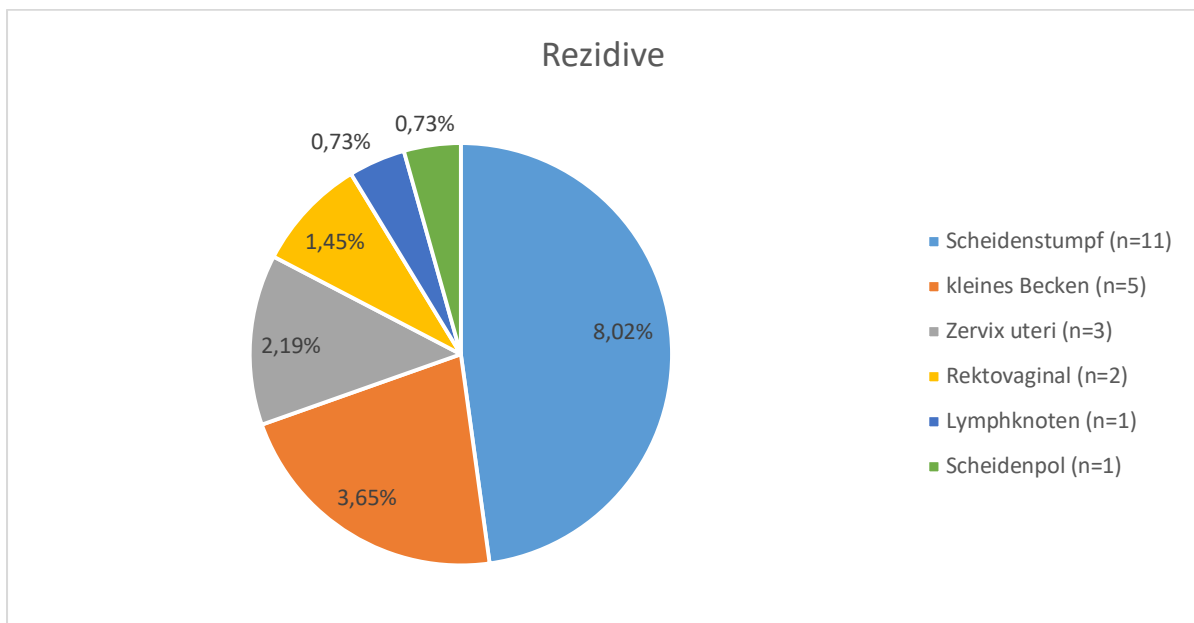


Abbildung 10: Rezidive des Zervixkarzinoms bezogen auf das Gesamtkollektiv der operierten Patientinnen (n=137)

#### 4.1.6 Chemotherapie und Komplikationen

Insgesamt wurden 106 von 156 (67,95%) Patientinnen des Gesamtkollektivs eine Chemotherapie empfohlen.

98 Patientinnen (92,45%) erhielten eine Radiochemotherapie, 5 Patientinnen (4,72%) eine alleinige Chemotherapie. 3 Patientinnen (2,83%) ließen die Therapie extern durchführen, weshalb das Mittel des Chemotherapeutikums nicht bekannt ist.

Von den 103 durchgeführten Chemotherapien wurden 93 Patientinnen (90,29%) mit Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> behandelt. Aus Abbildung 11 ist die weitere Verteilung der Chemotherapeutika ersichtlich.

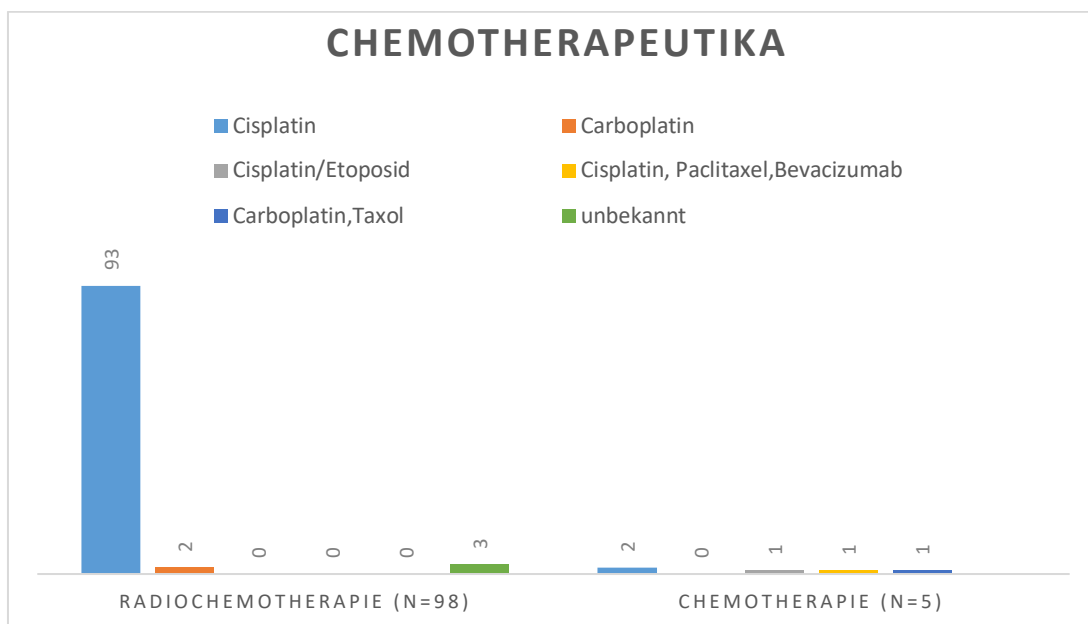


Abbildung 11: Chemotherapeutika des Gesamtkollektivs (n=106)

Insgesamt wurden bei 100 von 106 (94,34%) Patientinnen die empfohlene Chemotherapie in Homburg durchgeführt.

52 der 106 behandelten Patientinnen (49,05%) litten unter Komplikationen der Therapie. Die Anzahl der verschiedenen Komplikationen beträgt 22. Da bei einem Patienten mehrere Komplikationen gleichzeitig auftreten können kam es insgesamt zur Dokumentation von 71 Vorfällen.

Am häufigsten wurden 13 Fälle (12,26%) von Leukopenien und 10 Fälle (9,43%) von Nausea dokumentiert. Die weiteren Komplikationen der Chemotherapie sind in Tabelle 10 aufgeführt.

<b>Komplikationen der Chemotherapie</b>	<b>Auftreten der Komplikationen</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>Leukopenien</b>	13	12,26
<b>Nausea</b>	10	9,43
<b>Thrombozytopenie</b>	7	6,60
<b>Anämie</b>	6	5,66
<b>Harnwegsinfekt</b>	4	3,77
<b>Thrombose</b>	3	2,83
<b>AZ-Verschlechterung</b>	3	1,89
<b>Fieber</b>	2	1,88
<b>Diarrhö</b>	2	1,88
<b>Hirnfarkt</b>	2	1,88
<b>Ausschlag</b>	2	1,88
<b>Sepsis</b>	1	0,94
<b>Pneumonie</b>	1	0,94
<b>Krampfanfall</b>	1	0,94
<b>Candidose</b>	1	0,94
<b>Restless-legs</b>	1	0,94
<b>Aphasie</b>	1	0,94
<b>Panzytopenie</b>	1	0,94
<b>Vorhofflimmern</b>	1	0,94
<b>Neutropenie</b>	1	0,94
<b>Tinnitus</b>	1	0,94
<b>Hydronephrose</b>	1	0,94

Tabelle 10: Nebenwirkungen der Chemotherapie des Gesamtkollektivs (n=106)

#### 4.1.7 Radiotherapie und Komplikationen

Nach Leitlinien wurden 116 von 156 Patientinnen (74,36%) eine Radiotherapie empfohlen.

Von diesen 116 bestrahlten Patientinnen erhielten 98 Patientinnen (84,48%) eine kombinierte Radiochemotherapie.

104 der 116 Patientinnen (89,65%) unterzogen sich der Strahlentherapie im Universitätsklinikum des Saarlandes, 12 Patientinnen (10,34%) wurden extern bestrahlt. Die weitere Verteilung der Strahlendosen ist der Abbildung 12 zu entnehmen.

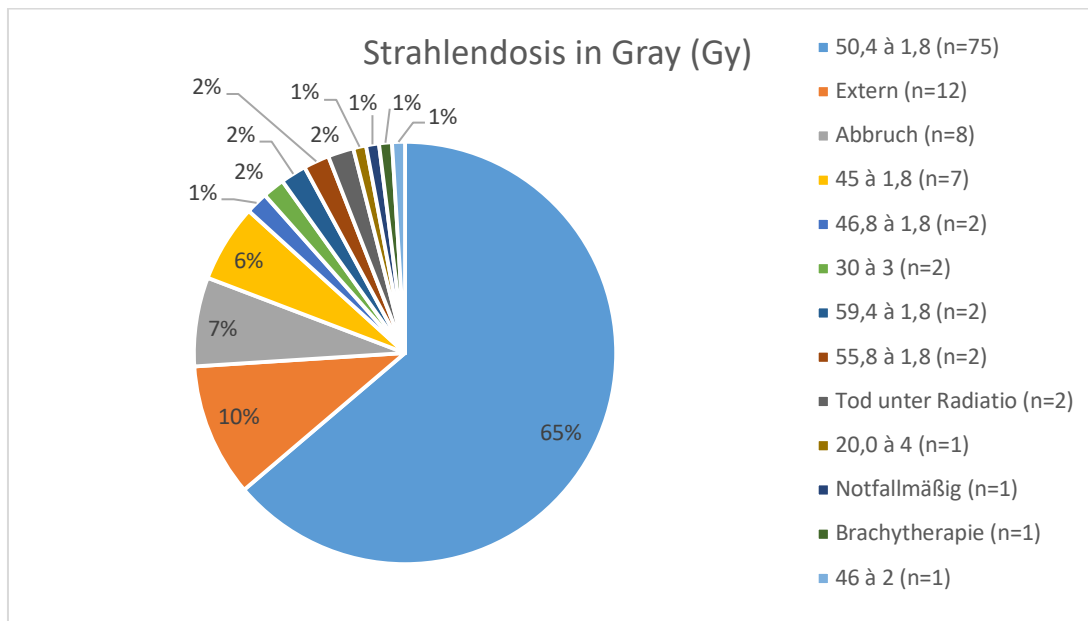


Abbildung 12: Verteilung der Strahlendosis des Gesamtkollektivs (n=116)

Insgesamt litten 49 (42,24%) Patientinnen unter Nebenwirkungen der Radiotherapie. Es wurden 61 Vorfälle von Nebenwirkungen dokumentiert. Mit 20 Vorfällen (17,24%) war die Diarrhö die häufigste Komplikation.

Die weiteren Komplikationen sind in Tabelle 11 aufgelistet.

<b>Komplikationen der Radiatio</b>	<b>Auftreten der Komplikationen</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>Diarrhö</b>	20	17,24
<b>Zystitis</b>	15	12,93
<b>Dermatitis</b>	9	7,75
<b>Mukositis</b>	2	1,72
<b>Nausea</b>	2	1,72
<b>Beinvenenthrombose</b>	1	0,86
<b>Lungenembolie</b>	1	0,86
<b>Brennen bei Defäkatio</b>	1	0,86
<b>Analabszess</b>	1	0,86
<b>Scheidenstumpfriss</b>	1	0,86
<b>Abdominelle Schmerzen</b>	1	0,86
<b>Kolpitis</b>	1	0,86
<b>Stuhlinkontinenz</b>	1	0,86
<b>Paralytischer Ileus</b>	1	0,86
<b>Candidainfektion</b>	1	0,86
<b>Tachykardien</b>	1	0,86
<b>Anämie</b>	1	0,86
<b>Leukopenie</b>	1	0,86

Tabelle 11: Komplikationen der Strahlentherapie des Gesamtkollektivs (n=116)



## 4.2 Gruppe 1: Operation und kombinierte Radiochemotherapie

### 4.2.1 Zusammensetzung

In Gruppe 1 sind Patientinnen eingeteilt, die nach Leitlinien eine Operation als auch eine kombinierte Radiochemotherapie erhalten haben. Diese Gruppe umfasst 92 Erkrankte. Das mediane Erkrankungsalter, berechnet von Geburtsdatum bis zum Datum der Diagnosestellung, betrug in dieser Population 50 Jahre. Der Mittelwert lag bei  $50,78 \pm 12,36$  Jahre.

Es wurde dokumentiert, dass 10 Patientinnen (10,87%) verstorben sind. Die mediane Erkrankungszeit in dieser Gruppe betrug 9,5 Monate. Der Mittelwert lag bei  $12 \pm 9,64$  Monate.

Das T-Stadium bei Erstdiagnose setzte sich wie folgt zusammen: Von 92 Patientinnen litten 25 Patientinnen (27,17%) unter dem Tumorausdehnungsstadium T2b.

Das zweithäufigste Tumorstadium dieser Gruppe ist die Tumorausdehnung T1b1. Dieses Stadium wurde bei 22 Patientinnen (23,91%) dokumentiert. Die Daten sind in Tabelle 12 zusammengestellt.

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>T2b</b>	25	27,17
<b>T1b1</b>	22	23,91
<b>T2a2</b>	11	11,96
<b>T1b2</b>	10	10,87
<b>T4</b>	7	7,60
<b>T3b</b>	5	5,43
<b>T2a1</b>	4	4,35
<b>T1b</b>	3	3,26
<b>T2</b>	2	2,17
<b>T1a2</b>	1	1,08
<b>T2a</b>	1	1,08
<b>T3</b>	7	1,08

Tabelle 12: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 1 (n=92)

Das pathologische N-Stadium der 92 Erkrankten teilte sich in 54 Patientinnen (58,69 %) mit dem Stadium N0 und 34 Erkrankte (36,95 %) mit dem Stadium N1. Bei 3 Patientinnen (3,26%) war der Lymphknotenstatus nicht beurteilbar (Nx). Einer Patientin (1,08%) wurde das Stadium N2 zugeordnet. In Abbildung 13 ist der Nodalstatus dargestellt.

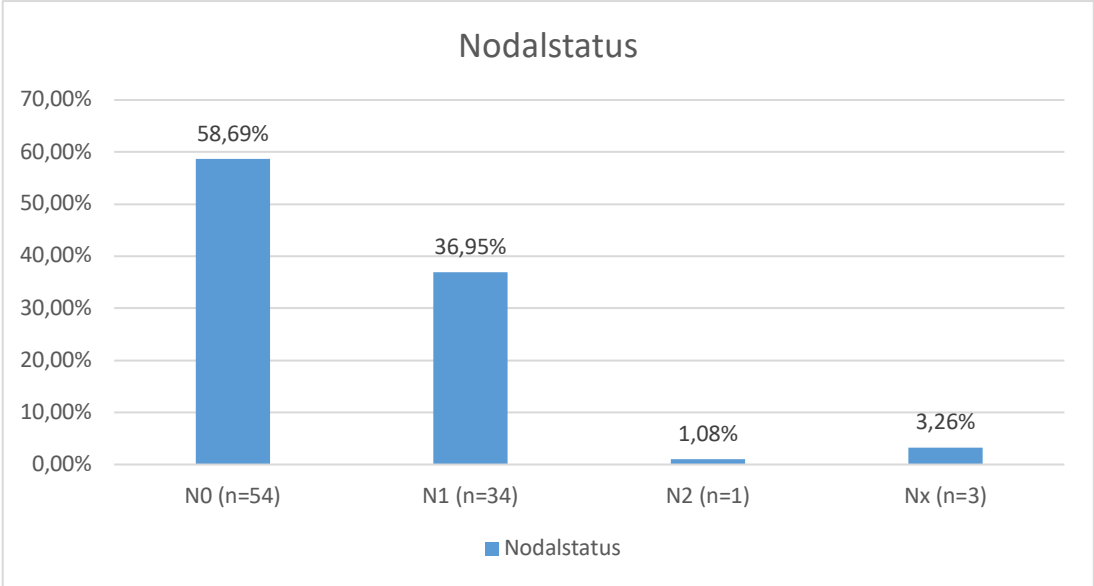


Abbildung 13: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 1 (n=92)

Bei 84 von 92 Patientinnen (91,30%) wurden bei Diagnosestellung keine Fernmetastasen (M0) diagnostiziert. 6 Patientinnen (6,52%) wurde das Stadium Mx zugeordnet. 2 Patientinnen (2,17%) litten bei Diagnosestellung unter Fernmetastasen (M1). Dies ist in Abbildung 14 ersichtlich.

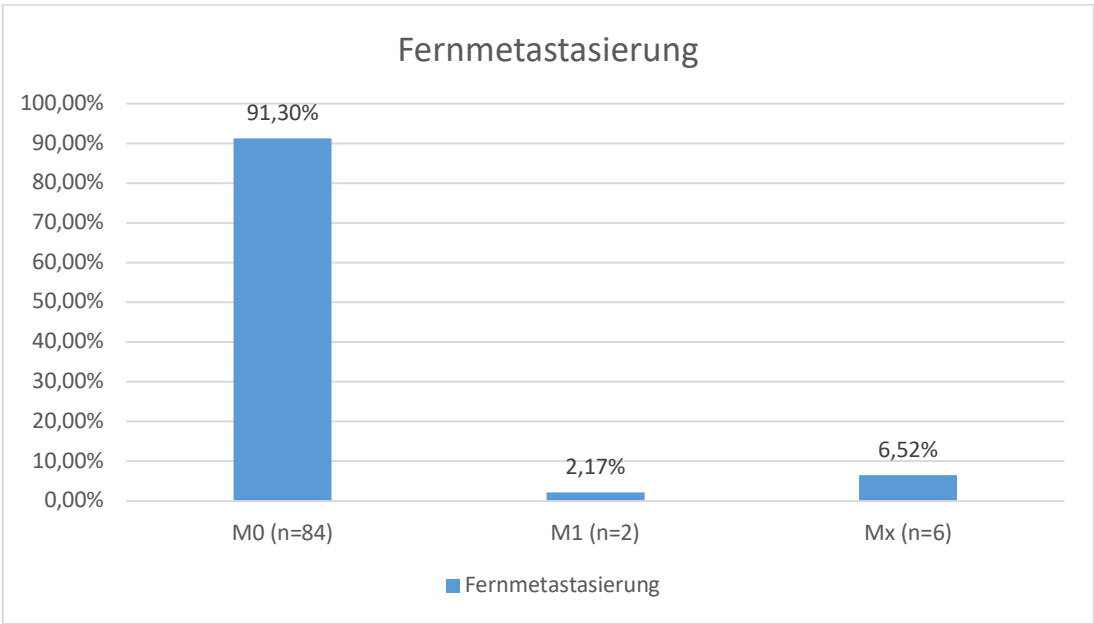


Abbildung 14: Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 1 (n=92)

#### 4.2.2 Operationen und intraoperative Komplikationen

Alle 92 Patientinnen wurden zum größten Teil in Homburg, aber auch extern operiert. 73 Patientinnen (79,34%) unterzogen sich einer Operation an der Universitätsklinik des Saarlandes, 19 Patientinnen (20,65%) wurden extern operiert. 70 Patientinnen (76,07%) erhielten eine Wertheim-Meigs-Operation. Weitere 6 Patientinnen (6,52%) erhielten eine PIVER 2 Operation. Die weiteren Operationen sind in Abbildung 15 dargestellt.

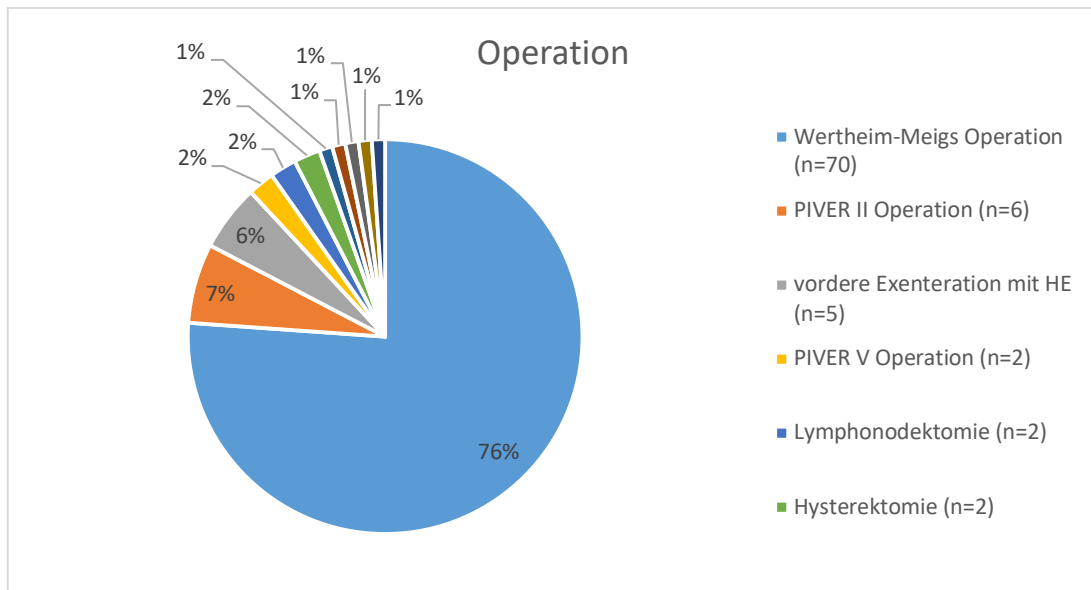


Abbildung 15: Operationen der Gruppe 1 (n=92)

17 Patientinnen (18,47%) wiesen intraoperative Komplikationen auf. Insgesamt wurden ebenso 17 Komplikationen dokumentiert. Von diesen Komplikationen war mit sechsmaligen Auftreten (6,52 %) die Blasenläsion die häufigste Komplikation. Am zweithäufigsten traten Ureterläsion (4,35%) auf. Die weitere Verteilung der intraoperativen Komplikationen ist Tabelle 7 zu entnehmen.

<b>Intraoperative Komplikationen</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Blasenläsion</b>	6	6,52
<b>Ureterläsion</b>	4	4,35
<b>Blutverlust</b>	3	3,26
<b>Dünndarmperforation</b>	3	3,26
<b>Nervenläsionen</b>	1	1,08

Tabelle 13: intraoperative Komplikationen der Gruppe 1 (n=92)

### 4.2.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Der präoperative Hämoglobinmittelwert betrug  $12,29 \pm 4,20$  g/dl. Der Median lag bei 12,65 g/dl. Der postoperative Hämoglobinwert betrug im Mittelwert  $9,92 \pm 3,15$  g/dl und im Median 10 g/dl. Die Differenz zwischen präoperativen und postoperativen Hämoglobinwert betrug im Mittelwert  $2,34$  g/dl  $\pm 1,38$  g/dl, im Median 2,4 g/dl.

Der Mittelwert des intraoperativen Blutverlustes beträgt  $0,2 \text{ l} \pm 0,24 \text{ l}$ , der Median  $0,15 \text{ l}$ .

Im postoperativen Verlauf wurden bei 12 Patientinnen (13,04%) Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert. 7 Patientinnen (58,33%) erhielten jeweils 2 Erythrozytenkonzentrate, 4 Patientinnen (33,33%) 6 Erythrozytenkonzentrate und eine Patientin (8,33%) eine Erythrozytenkonzentrattransfusion.

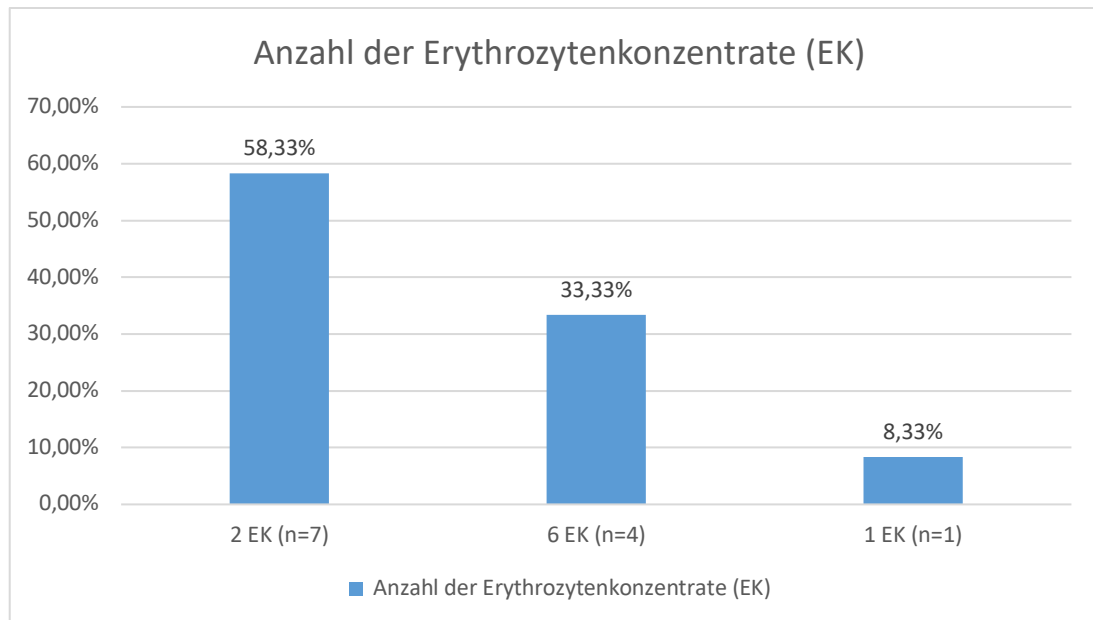


Abbildung 16: Anzahl der Erythrozytenkonzentrate der Gruppe 1 (n=92)

Die Anzahl der dokumentierten postoperativen Komplikationen beträgt 17. Insgesamt litten 15 Patientinnen (20,55%) unter postoperativen Komplikationen

Am häufigsten wurde mit fünfmaligen Auftreten (5,43%) Lungenembolien und mit dreimaligen Auftreten (3,26%) Thrombosen dokumentiert.

Die weiteren postoperativen Komplikationen sind der untenstehenden Tabelle 14 zu entnehmen.

<b>Postoperative Komplikationen</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>Lungenembolie</b>	5	5,43
<b>Thrombose</b>	3	3,26
<b>Urosepsis</b>	1	1,08
<b>Pleuraerguss</b>	1	1,08
<b>Nierenversagen</b>	1	1,08
<b>Areflexie des sphincter ani</b>	1	1,08
<b>Harnstau</b>	1	1,08
<b>Blasenentleerungsstörung</b>	1	1,08
<b>Nierenstau</b>	1	1,08
<b>Mediainfarkt</b>	1	1,08
<b>Wundheilungsstörung</b>	1	1,08

Tabelle 14: postoperative Komplikationen der Gruppe 1 (n=92)

Der Mittelwert der stationären Aufenthaltsdauer betrug 11,45 Tage  $\pm$  7,80 Tage, der Median 9 Tage.

Von den 73 operierten Patienten wurden 4 Patientinnen (5,45%) innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung erneut stationär aufgenommen. Zwei Patientinnen litten unter einer Lymphozelenbildung, eine Patientin unter einer Urosepsis und eine Patientin unter einer Scheidenpolperforation.

#### 4.2.4 Metastasen und Rezidive

Von 92 Patientinnen, welche eine kombinierte Radiochemotherapie und eine Operation erhielten, litten 23 (25,00%) Patientinnen unter einer Metastasierung des Primärtumors.

2 Patientinnen (2,17%) wiesen bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf, 21 Patientinnen (22,82%) erkrankten im Verlauf an Metastasen des Zervixkarzinoms.

Die Zeit von Diagnosedatum bis Zeitpunkt der Metastasierung betrug im Mittelwert  $19,21 \pm 15,18$  Monaten, der Median lag bei 21 Monaten.

Insgesamt wurden 40 Metastasen dokumentiert. Siebzehnmal wurden Metastasen in den Lymphknoten (17,39%) und elfmal in der Lunge (12,00%) diagnostiziert. Die weitere Verteilung ist in Abbildung 17 dargestellt.

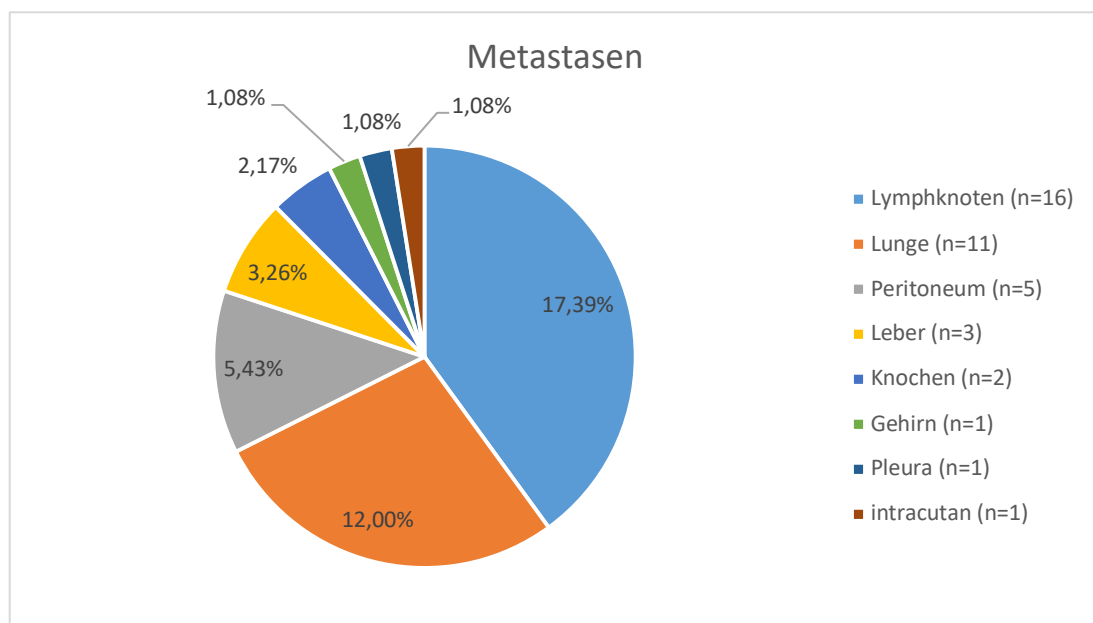


Abbildung 17: Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 1 (n=92)

18 von 92 Patientinnen (19,56%) erlitten im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte ein Rezidiv des Zervixkarzinoms.

Die Zeit von Diagnosedatum bis Auftreten eines Rezidivs betrug im Mittelwert 19,87 Monate  $\pm$  11,72 Monate, der Median lag bei 18 Monate.

Insgesamt wurden 19 Rezidive dokumentiert.

Häufigster Lokalisationsort war hiermit bei 8 Patientinnen (8,70%) der Scheidenstumpf. 5 Patientinnen (5,43%) litten unter einem Rezidiv im kleinen Becken. Die weitere Verteilung der Rezidive ist Abbildung 18 zu entnehmen.

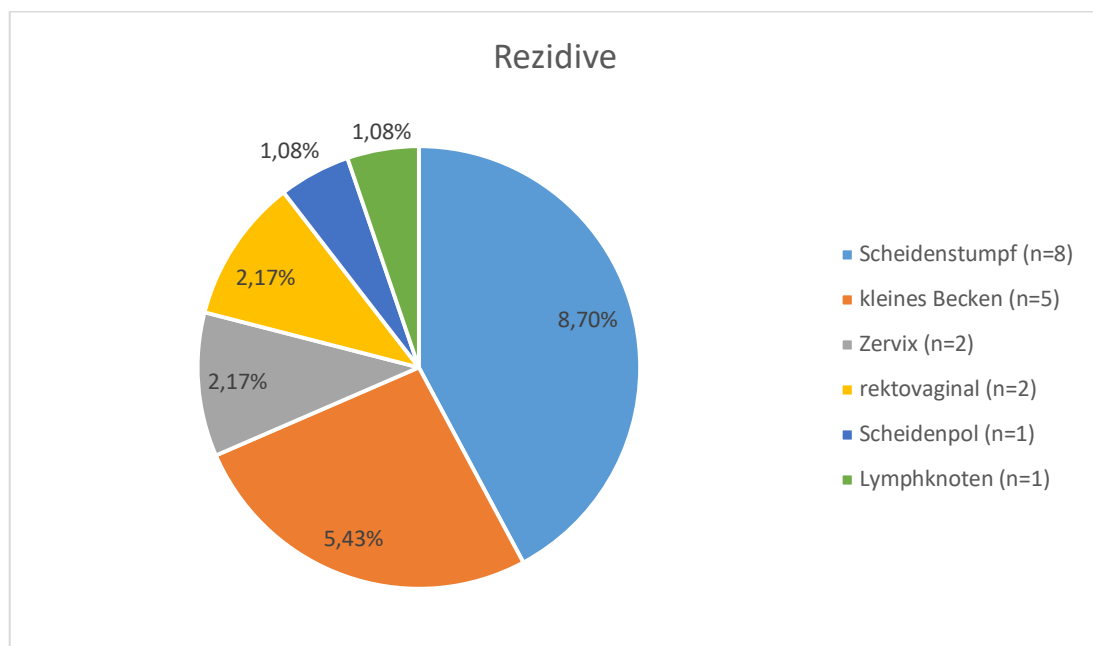


Abbildung 18: Rezidive des Zervixkarzinoms der Gruppe 1 (n=92)



#### 4.2.5 Chemotherapie und Komplikationen

Alle Patientinnen aus Gruppe 1 wurden aufgrund der aktuellen Leitlinien eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen. 6 Patientinnen (6,52%) führten eine Chemotherapie heimatnah durch. 86 Patientinnen (93,47%) unterzogen sich einer Chemotherapie in der Universitätsklinikum des Saarlandes.

85 Erkrankte (92,39%) erhielten Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>. Lediglich eine Patientin (1,08%) erhielt Carboplatin. Bei den 6 extern Behandelten (6,52%) ist das Chemotherapeutikum unbekannt.

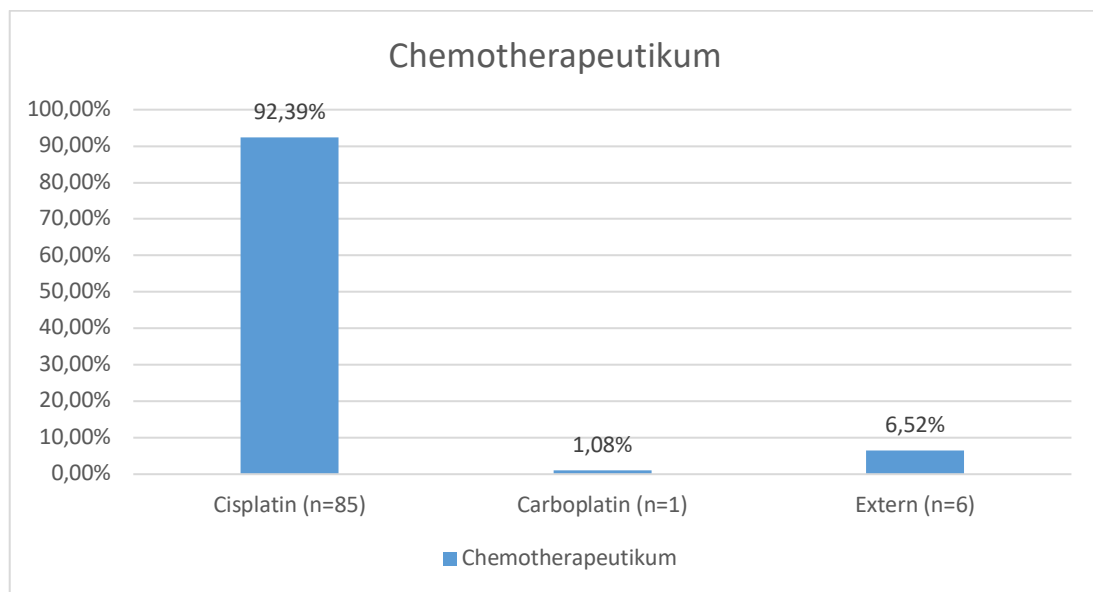


Abbildung 19: Chemotherapeutikum der Gruppe 1 (n=92)

Insgesamt litten 40 von 92 (43,47%) Patientinnen unter Komplikationen der Chemotherapie. Dabei traten bei manchen Patientinnen multiple Komplikationen auf. Die Anzahl der insgesamt dokumentierten Komplikationen betrug 49.

Neunmal litten die Erkrankten unter Leukopenien (9,78%) und achtmal unter Nausea (8,70%). Ebenso kam es zu sechsmaligem Auftreten von Thrombozytopenien (6,52%). In Tabelle 15 sind die weiteren Chemotherapiekomplikationen zusammengestellt.

<b>Komplikationen der Chemotherapie</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Leukopenie</b>	9	9,78
<b>Nausea</b>	8	8,70
<b>Thrombozytopenie</b>	6	6,52
<b>Anämie</b>	3	3,26
<b>Thrombose</b>	3	3,26
<b>AZ-Verschlechterung</b>	3	3,26
<b>Fieber</b>	2	2,17
<b>Diarrhö</b>	2	2,17
<b>Harnwegsinfekt</b>	2	2,17
<b>Sepsis</b>	1	1,08
<b>Ausschlag</b>	1	1,08
<b>Pneumonie</b>	1	1,08
<b>Krampfanfall</b>	1	1,08
<b>Candidose</b>	1	1,08
<b>Restless-legs</b>	1	1,08
<b>Aphasie</b>	1	1,08
<b>Panzytopenie</b>	1	1,08
<b>Vorhofflimmern</b>	1	1,08
<b>Tinnitus</b>	1	1,08
<b>Neutropenie</b>	1	1,08

Tabelle 15: Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 1 (n=92)

#### 4.2.6 Radiotherapie und Komplikationen

Allen 92 Patientinnen wurde leitliniengerecht eine Radiatio im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie empfohlen. 10 Patientinnen (10,87%) führten die Radiatio extern durch, 4 Patientinnen (4,34%) brachen die Radiatio ab. Eine Patientin (1,08%) verstarb während der Bestrahlung.

63 Patientinnen (68,47%) wurden mit einer Gesamtstrahlendosis von 50,4 à 1,8 Gy bestrahlt. 7 Patientinnen (7,60%) erhielten eine Dosis von 45 Gy à 1,8 Gy. Die verschiedenen Strahlendosen sind ein Abbildung 20 ersichtlich.

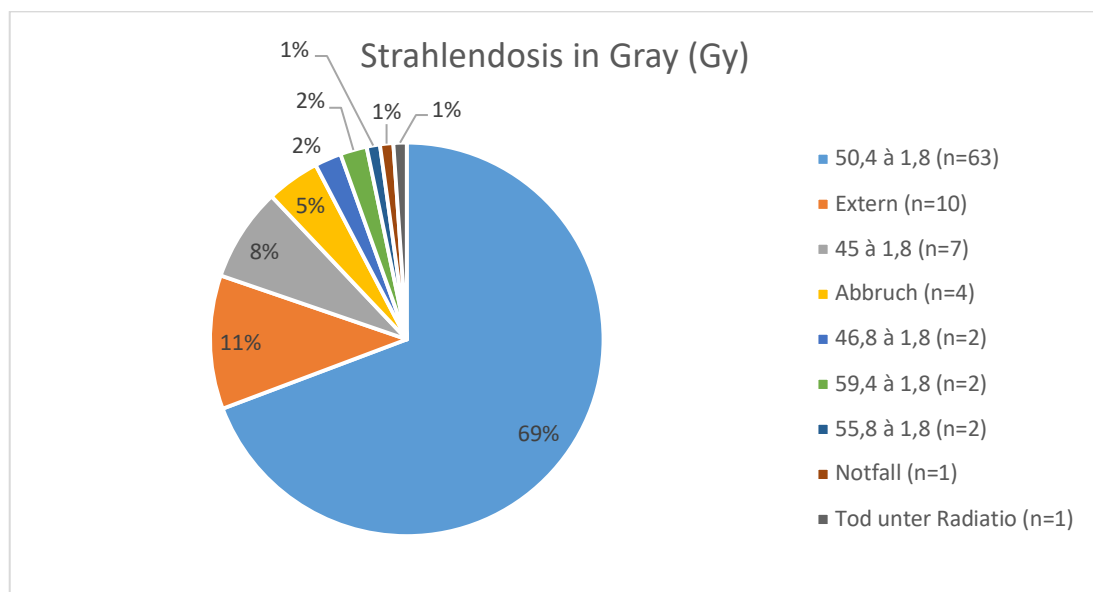


Abbildung 20: Verteilung der Strahlendosen der Gruppe 1 (n=92)

Von den 88 Patientinnen (95,65%), welche in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden, erhielten 66 Patientinnen eine adjuvante Radiochemotherapie (71,74%) und 22 Patientinnen (23,91%) wurden neoadjuvant behandelt.

Insgesamt traten bei 33 von 92 Patientinnen (35,86%) Komplikationen auf. Manche Patientinnen litten unter mehreren Komplikationen.

Die Anzahl der Komplikationen betrug 40. Sechzehnmal (17,39%) wurden Diarrhöen und achtmal (8,70%) Dermatitis dokumentiert. Die Dermatitis wurden viermal mit Grad 1, zweimal mit Grad 1-2, einmal Grad 2 sowie einmal Grad 2-3 bezeichnet. Die weiteren Komplikationen der Radiotherapie sind in Tabelle 16 aufgeführt.

<b>Komplikationen der Radiotherapie</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>Diarrhö</b>	16	17,39
<b>Dermatitis</b>	8	8,70
<b>Zystitis</b>	7	7,60
<b>Beinvenenthrombose</b>	1	1,08
<b>Lungenembolie</b>	1	1,08
<b>Brennen bei Defäkation</b>	1	1,08
<b>Analabszess</b>	1	1,08
<b>Scheidenstumpfriss</b>	1	1,08
<b>Abdominale Schmerzen</b>	1	1,08
<b>Kolpitis</b>	1	1,08
<b>Mukositis</b>	1	1,08
<b>Stuhlinkontinenz</b>	1	1,08

Tabelle 16: Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 1 (n=92)

## 4.3 Gruppe 2: Operation und Chemotherapie

### 4.3.1 Zusammensetzung

Gruppe 2 umfasst ein Kontingent von 5 Patientinnen. Alle Patientinnen dieser Gruppe wurden operiert und unterzogen sich einer Chemotherapie.

Das mediane Erkrankungsalter in dieser Gruppe betrug 44 Jahre. Der Altersmittelwert lag bei  $44,2 \pm 7,75$  Jahren. Vier Patientinnen (80,00%) in Gruppe 2 sind verstorben. Die mediane Erkrankungszeit betrug 32,5 Monate. Der Mittelwert wurde mit  $42,75 \pm 37,63$  Monate berechnet.

Bei zwei Patientinnen dieser Gruppe (40,00%) wurde das Tumorausdehnungsstadium T1b1 festgelegt. Jeweils einer Patientin (20,00%) wurde das Tumorausdehnungsstadium Tx, T1b2 oder T2b histopathologischen zugeordnet. Die weitere Verteilung ist Tabelle 17 zu entnehmen.

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>T1b1</b>	2	40,00
<b>Tx</b>	1	20,00
<b>T1b2</b>	1	20,00
<b>T2b</b>	1	20,00

Tabelle 17: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 2 (n=5)

Der Lymphknotenstatus wurde bei 3 Patientinnen (60,00%) mit N1 dokumentiert, jeweils einer Patientin wurde der Nodalstatus Nx und N0 histopathologisch zugeordnet (siehe Abbildung 21).

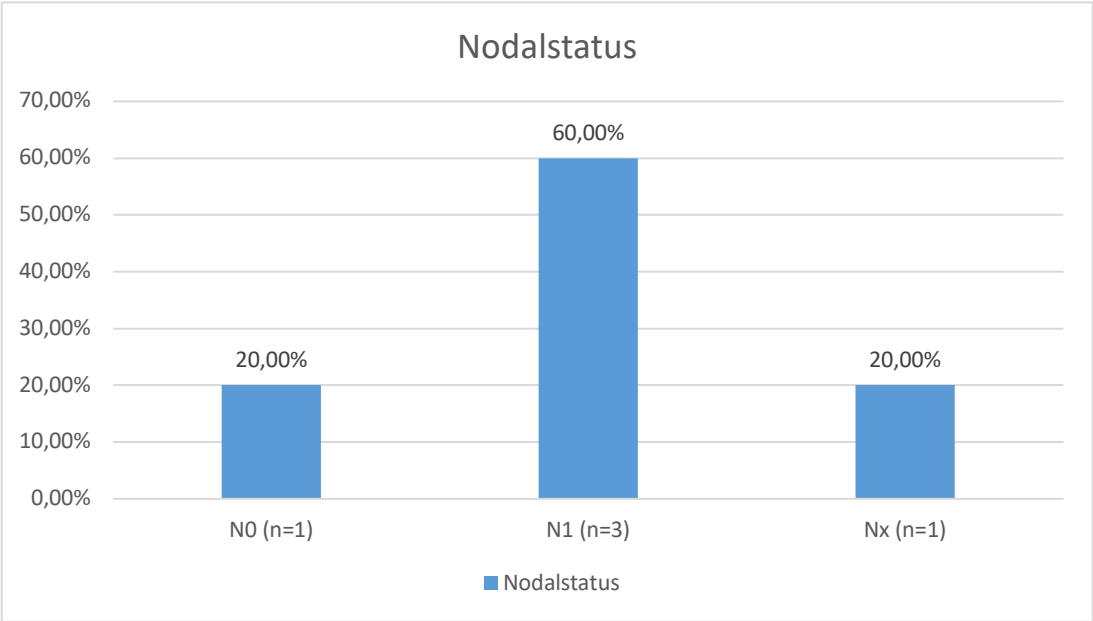


Abbildung 21: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 2 (n=5)

Keine der fünf Patientinnen hatte bei Diagnosestellung Fernmetastasen. Ihnen ist das Stadium M0 zuzuordnen (Abbildung 22).

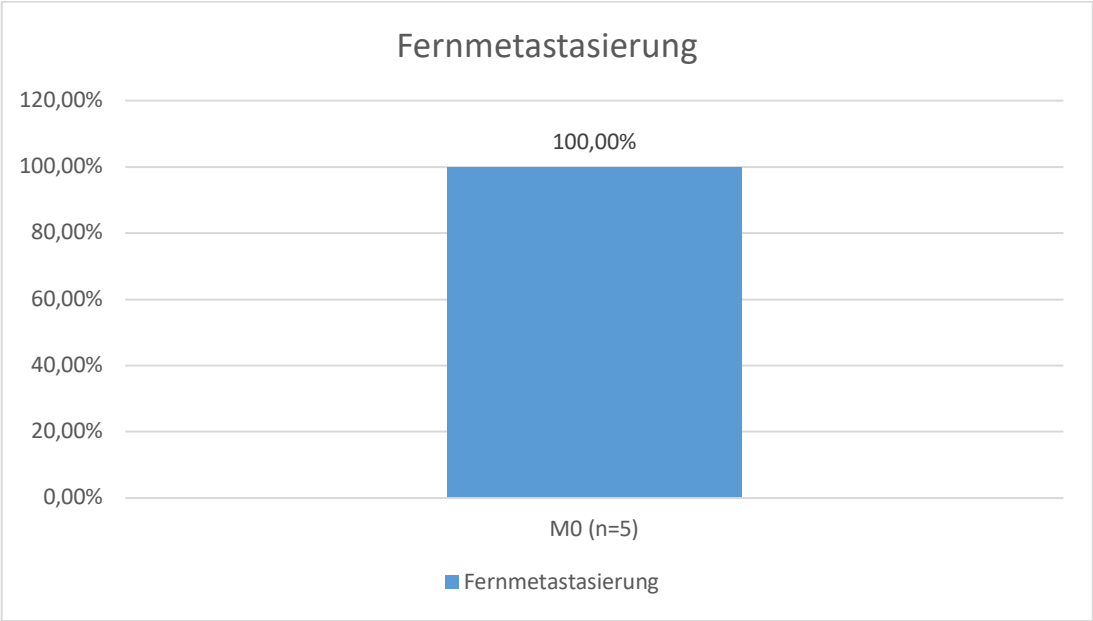


Abbildung 22: Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 2 (n=5)

### 4.3.2 Operationen und intraoperative Komplikationen

Alle fünf Patientinnen wurden operiert. 4 Patientinnen (80,00%) unterzogen sich einer Wertheim-Meigs-Operation. Die fünfte Patientin der Gruppe wurde nach PIVER II operiert. Dies ist in Abbildung 23 aufgezeigt.

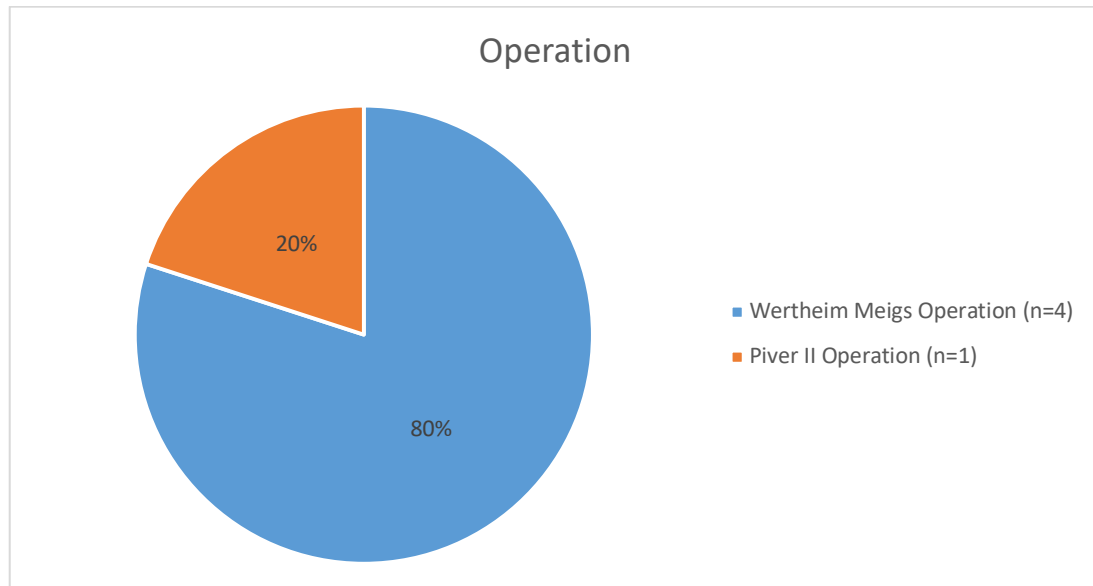


Abbildung 23: Operationen der Gruppe 2 (n=5)

Eine Patientin (20,00%) litt unter intraoperativen Blutverlust, weshalb postoperativ 9 Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden.

### 4.3.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Lediglich eine der 5 Patientinnen wurden in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes operiert. Bei einer extern operierten Patientin waren die prä- und postoperativen Laborwerte in Operationsbericht ersichtlich. Dadurch beziehen sich die prä- und postoperativen Hämoglobinwerte lediglich auf diese zwei Patientinnen. Der präoperative Hämoglobinwert betrug im Median, als auch im Mittelwert  $12,75 \pm 6,44$  g/dl.

Der postoperative Hämoglobinwert betrug im Median als auch im Mittelwert  $9,45 \pm 5,05$  g/dl.

Die Hämoglobindifferenz betrug im Median als auch im Mittelwert  $3,3$  g/dl  $\pm 1,3$  g/dl.

Der angegebene intraoperative Blutverlust wurde im Median als auch im Mittelwert  $0,745$  l  $\pm 0,49$  l berechnet.

Keine der Patientinnen litt unter Thrombose, Embolien sowie unter anderen postoperativen Komplikationen. Da nur eine Patientin im Uniklinikum des Saarlandes operiert wurde, ist es nur möglich diese Hospitalisationsdauer auszuwerten. Diese betrug 6 Tage. Eine Patientin wurde aufgrund einer histopathologischen R1-Situation innerhalb von 30 Tagen wiederaufgenommen.

#### 4.3.4 Metastasen und Rezidive

Alle fünf Patientinnen der Gruppe wiesen im Laufe ihres Krankheitsbildes Metastasen auf. Die Zeit bis zum Auftreten der Metastasen betrug im Mittelwert  $18,8 \pm 20,50$  Monate, der Median liegt bei 7 Monaten.

Insgesamt wurden 10 Metastasen gesichert, wobei zu beachten ist, dass manche Patientinnen multiple Metastasen aufwiesen.

Dreimal (60,00%) traten Metastasen im Peritoneum auf, gefolgt von jeweils zweimaligen (jeweils 40,00%) Auftreten von Metastasen im Gehirn, der Lunge als auch im Knochen. Lediglich einmal (20,00%) wurden Metastasen in den Ovarien gesichert.

Dies ist in Abbildung 24 dargestellt.

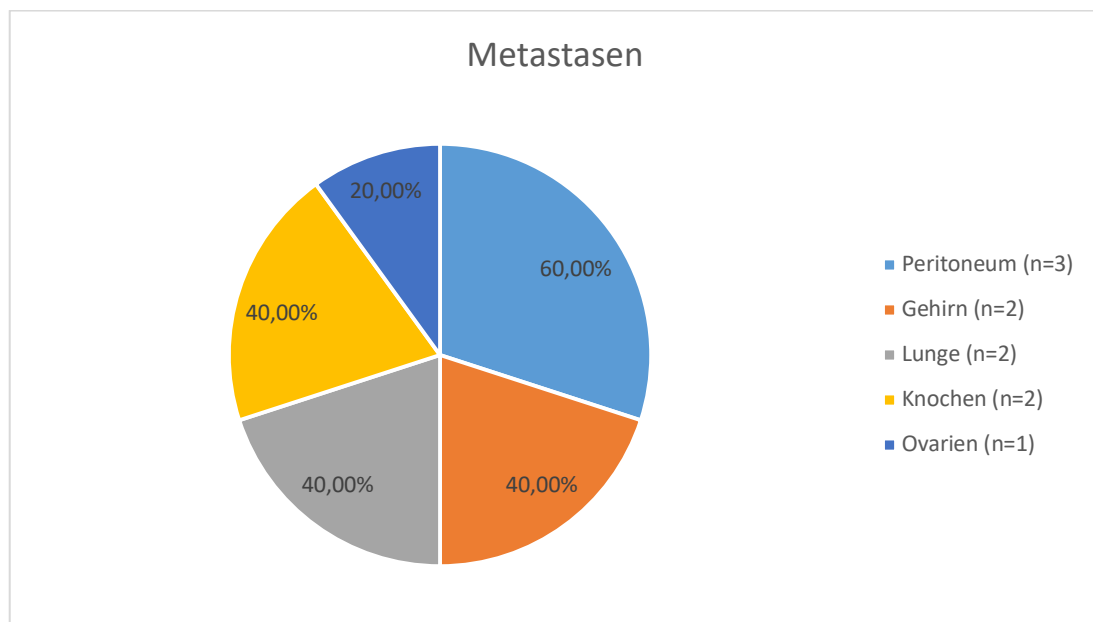


Abbildung 24: Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 2 (n=5)

Eine Patientin (20,00%) aus der Gruppe zeigte ein Rezidiv im Bereich des Scheidenstumpfes. Dieses Rezidiv trat im Mittelwert nach  $54 \pm 0$  Monate auf, der Median lag ebenso bei 54 Monaten.



#### 4.3.5 Chemotherapie und Komplikationen

Allen fünf Patientinnen wurde eine adjuvante Chemotherapie empfohlen, welche auch alle Patientinnen durchführten.

Zwei der Patientinnen (40,00%) erhielten eine Monotherapie mit Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>. Die weitere Verteilung ist in Abbildung 25 dargestellt.

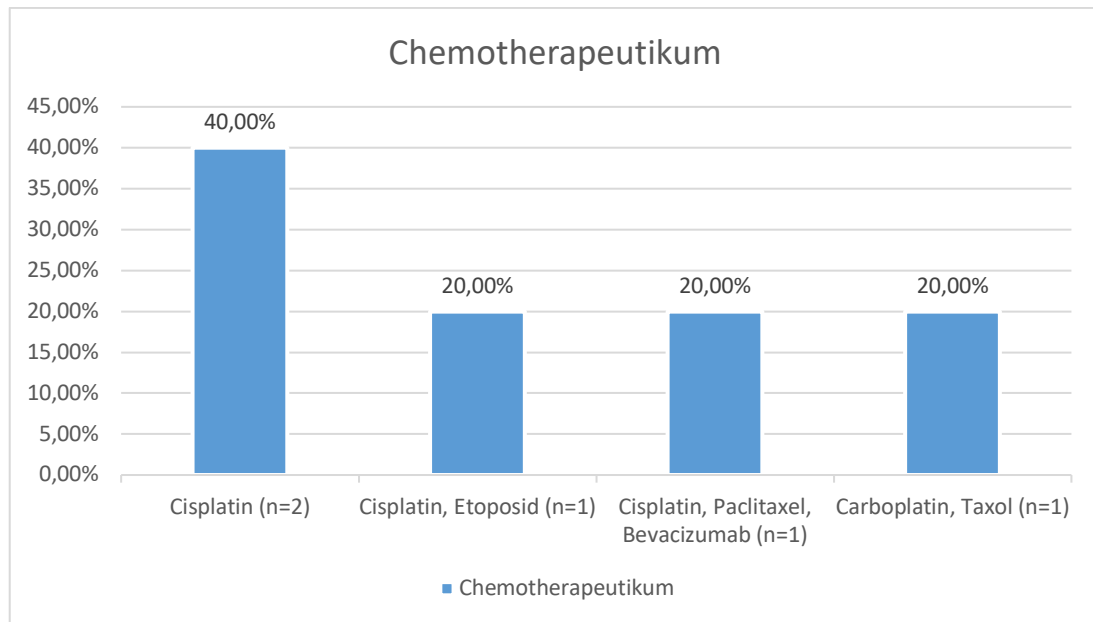


Abbildung 25: Chemotherapeutikum der Gruppe 2 (n=5)

Bei 3 der 5 Patientinnen (60,00 %) traten Nebenwirkungen im Rahmen der Chemotherapie auf.

Hierbei wurden jeweils einmal (20,00%) Nausea, Anämie und Ausschlag dokumentiert (siehe Tabelle 18).

Komplikationen der Chemotherapie	Anzahl der Komplikationen	Angaben in %
Nausea	1	20,00
Anämie	1	20,00
Ausschlag	1	20,00

Tabelle 18: Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 2 (n=5)

## 4.4 Gruppe 3: Operation und Radiatio

### 4.4.1 Zusammensetzung

Patientengruppe 3 besteht aus 7 Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom erkrankten. Alle Patientinnen in dieser Gruppe unterzogen sich einer Operation als auch einer Radiatio. Das Alter der Patientinnen betrug Mittelwert  $74,29 \pm 10,03$  Jahre, im Median 75 Jahre. Zwei Patientinnen (28,57%) in Gruppe 3 sind verstorben. Die mediane Erkrankungszeit ist mit 16,5 Monaten berechnet. Der Mittelwert betrug  $16,5 \pm 5,5$  Monate.

Die häufigste Tumorausdehnungsstadium der Patientinnen war das Tumorstadium T2b, welches bei 5 Patientinnen (71,43%) histopathologisch gesichert wurde. Jeweils eine Patientin (14,29%) wies das T-Stadium T1a2 und T3b auf (siehe Tabelle 19).

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>T2b</b>	5	71,43
<b>T1a2</b>	1	14,29
<b>T3b</b>	1	14,29

Tabelle 19: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 3 (n=7)

Der Nodalstatus wurde bei 5 Patientinnen (71,43%) mit N0, bei zwei Patientinnen (28,57%) mit N1 beschrieben. Hierzu siehe Abbildung 26.

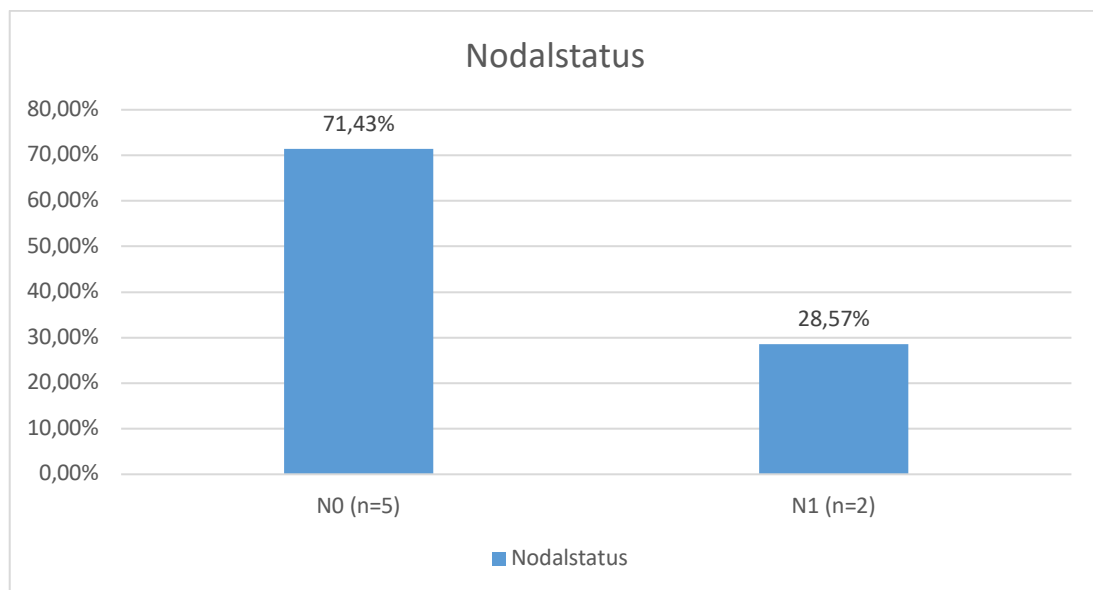


Abbildung 26: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 3 (n=7)

Keine Patientin in dieser Gruppe wies bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf.

#### 4.4.2 Operationen und intraoperative Komplikationen

4 Patientinnen (57,14%) wurden nach PIVER II operiert, 3 Patientinnen (42,86%) erhielten eine Wertheim-Meigs-Operation. Dies ist in Abbildung 27 dargestellt.

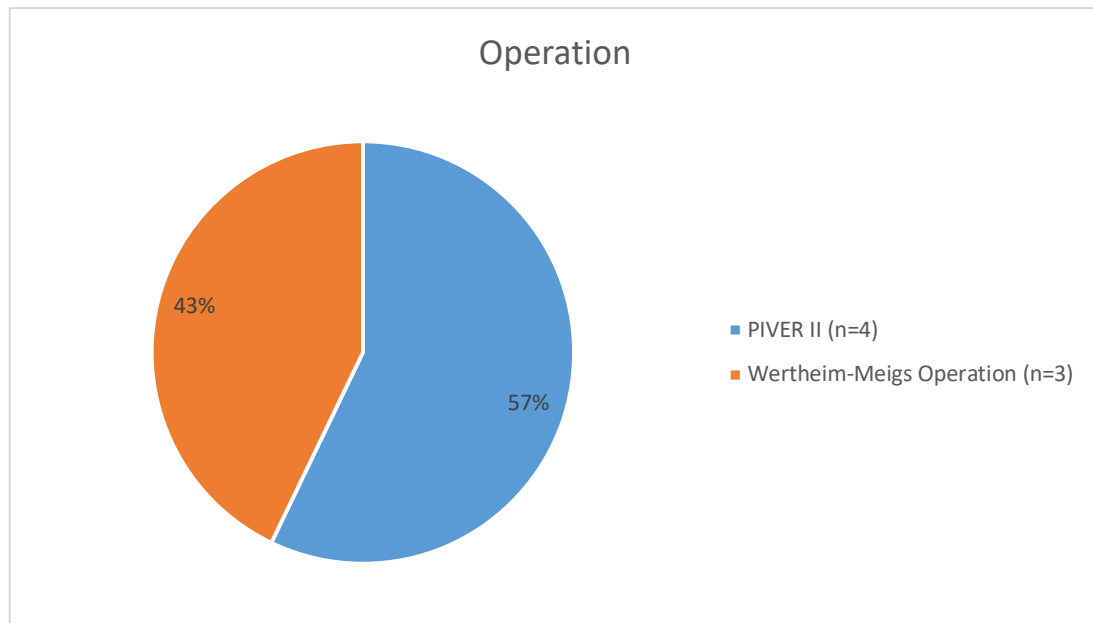


Abbildung 27: Operationen der Gruppe 3 (n=7)

Es wurden intraoperativ keine Komplikationen dokumentiert.

#### 4.4.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

5 der 7 Patientinnen wurden in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes operiert. Bei ihnen betrug der präoperative Hämoglobinmittelwert  $11,34 \pm 1,71$  g/dl und im Median 11,9 g/dl. Der postoperative Hämoglobinwert betrug im Mittelwert  $9,6 \pm 0,83$  g/dl, im Median 9,9 g/dl. Der Mittelwert der Hämoglobindifferenz zwischen prä- und postoperativen Hämoglobinwerts betrug im Mittelwert  $1,74 \pm 0,87$  g/dl, im Median 2 g/dl.

Der Mittelwert des intraoperativen Blutverlustes in dieser Gruppe betrug  $0,26 \pm 0,14$  l, der Median 0,25 l.

Im postoperativen Verlauf zeigte sich bei einer Patientin eine Anämie, weshalb 3 Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden.

Die Hospitalisationsdauer der am Universitätsklinikum des Saarlandes operierten Patientinnen betrug im Mittelwert  $16,8 \pm 10,36$  Tage, im Median 13 Tage.

Keine der fünf Operierten wurde binnen 30 Tagen nach ihrer Entlassung noch einmal stationär aufgenommen.

#### 4.4.4 Metastasen und Rezidive

Eine Patientin litt im Verlauf an einer Metastase des Zervixkarzinoms. Hierbei handelte es sich um eine Peritonealmetastase, welche 9 Monate nach Diagnosedatum dokumentiert wurde.

Bei 3 von 7 Patientinnen (42,68%) entwickelte sich im Laufe der Therapie ein Rezidiv. Das Rezidiv bildete sich im Mittelwert nach 30,3 Monaten  $\pm$  24,23 Monaten, im Median nach 19 Monaten. Mit zweimaligen Auftreten (28,57 %) war der Scheidenstumpf betroffen, bei einer Patientin (14,29%) entstand ein Rezidiv an der Zervix. Hierzu siehe Abbildung 28.

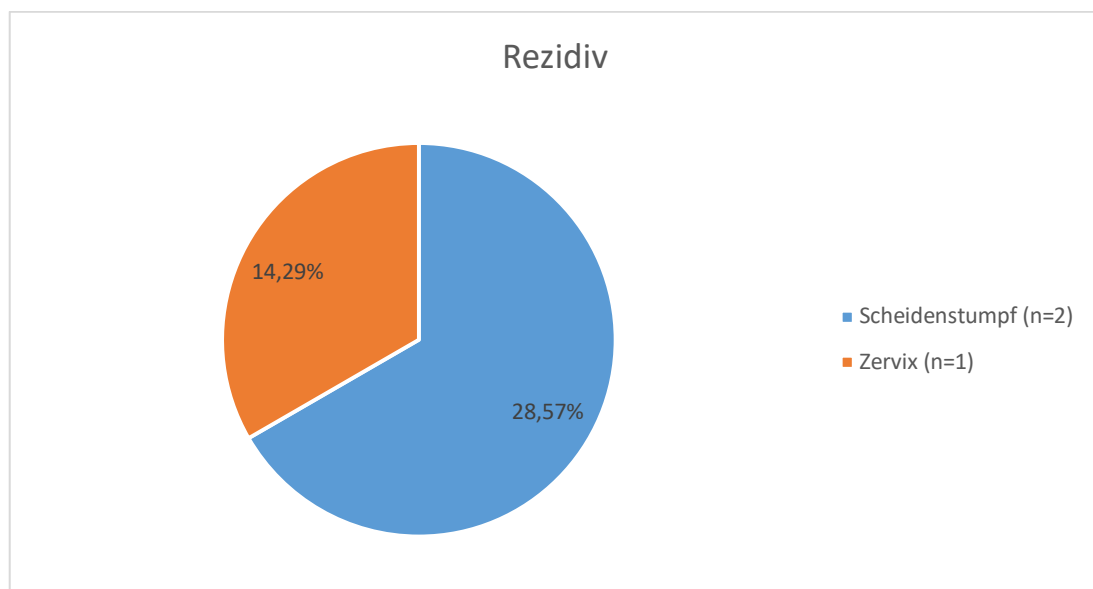


Abbildung 28: Rezidive des Zervixkarzinoms der Gruppe 3 (n=7)

Eine der sieben Patientinnen sollte nach Beschluss der Tumorkonferenz mit einer kombinierten Chemotherapie behandelt werden. Da die Patientin aber die Chemotherapie ablehnte und keinerlei chemotherapeutische Behandlung stattfand, wurde sie dieser Gruppe zugeordnet. Alle sieben Patientinnen in dieser Gruppe wurden adjuvant behandelt.

#### 4.4.5 Radiotherapie und Komplikationen

Bei 3 Patientinnen (42,86%) musste aufgrund der Verschlechterung des Allgemeinzustandes die Radiatio abgebrochen werden.

Eine Patientin verstarb unter der Behandlung.

Eine Patientin (14,28%) erhielt eine Brachytherapie mit 4x7 Gy. Eine Patientin (14,28%) unterzog sich einer Dosis von 50,4 à 1,8 Gy. Eine weitere Patientin (14,89%) führte die Bestrahlung extern durch. Die Strahlendosen sind in Abbildung 29 aufgezeigt.

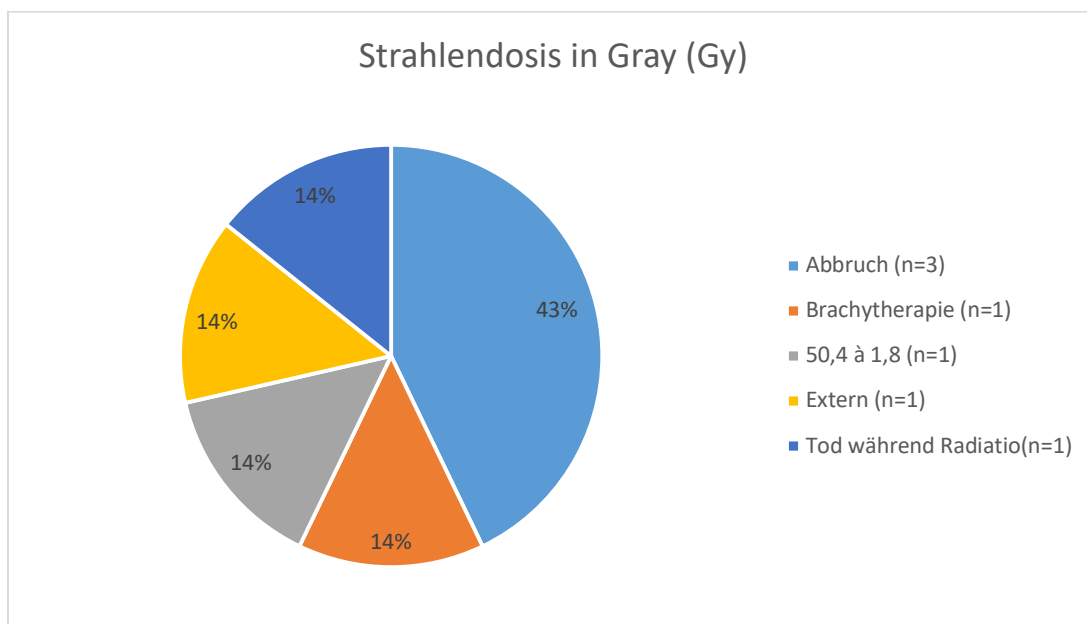


Abbildung 29: Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 3 (n=7)

Insgesamt litten 3 von 7 Patientinnen (42,86%) unter Komplikationen der Radiatio. Insgesamt wurden 4 Komplikationen dokumentiert, wobei davon auszugehen ist, dass eine Patientin auch mehrere Komplikationen im Rahmen der Therapie aufzeigen kann.

Am häufigsten wurde das Auftreten von Zystitiden dokumentiert (28,57%). Hierzu siehe Tabelle 20.

Komplikationen der Radiatio	Anzahl der Komplikationen	Angaben in %
Zystitis	2	28,57
Paralytischer Ileus	1	14,28
Mukositis	1	14,28

Tabelle 20: Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 3 (n=7)

## 4.5 Gruppe 4: Alleinige Operation

### 4.5.1 Zusammensetzung

In Gruppe 4 wurden 33 Patientinnen eingeteilt. Alle Patientinnen wurden extern oder im Universitätsklinikum des Saarlandes operiert, erhielten jedoch keine Bestrahlung oder Chemotherapie.

Eine Patientin in dieser Gruppe sollte nach Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz des Universitätsklinikum des Saarlandes eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten, welche sie aber ablehnte. Sie wird deshalb in dieser Gruppe geführt.

Der Altersmittelwert in Gruppe 4 betrug  $45,24 \pm 15,26$  Jahren, der Median 42 Jahre. 2 Patientinnen (6,06%) sind nach einer medianen Erkrankungszeit von 3,5 Monaten verstorben. Der Mittelwert der Erkrankungszeit betrug  $3,5 \pm 2,5$  Monate

Die häufigste dokumentierte Tumorausdehnungsstadium war bei 8 Patientinnen (24,24%) das Stadium T1a1 gefolgt von 7 Patientinnen (21,21%) mit dem pathologischen T-Stadium T1b1. Bei 6 Patientinnen (18,18%) wurde das Tumorausdehnungsstadium Tcis dokumentiert. Die weiteren Tumorausdehnungsstadien sind in Tabelle 21 aufgeführt.

<b>T Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>T1a1</b>	8	24,24
<b>T1b1</b>	7	21,21
<b>Tcis</b>	6	18,18
<b>T1a2</b>	3	9,09
<b>T1b</b>	3	9,09
<b>T1a</b>	2	6,06
<b>T4</b>	2	6,06
<b>Tx</b>	1	3,03
<b>T1b2</b>	1	3,03

Tabelle 21: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 4 (n=33)

Der Nodalstatus wurde bei 27 Patientinnen (81,81%) mit N0 und 2 Patientinnen (6,06%) mit N1 dokumentiert. Bei 4 Patientinnen (12,12%) war der Nodalstatus nicht beurteilbar (Nx). Dies ist in Abbildung 30 aufgeführt.

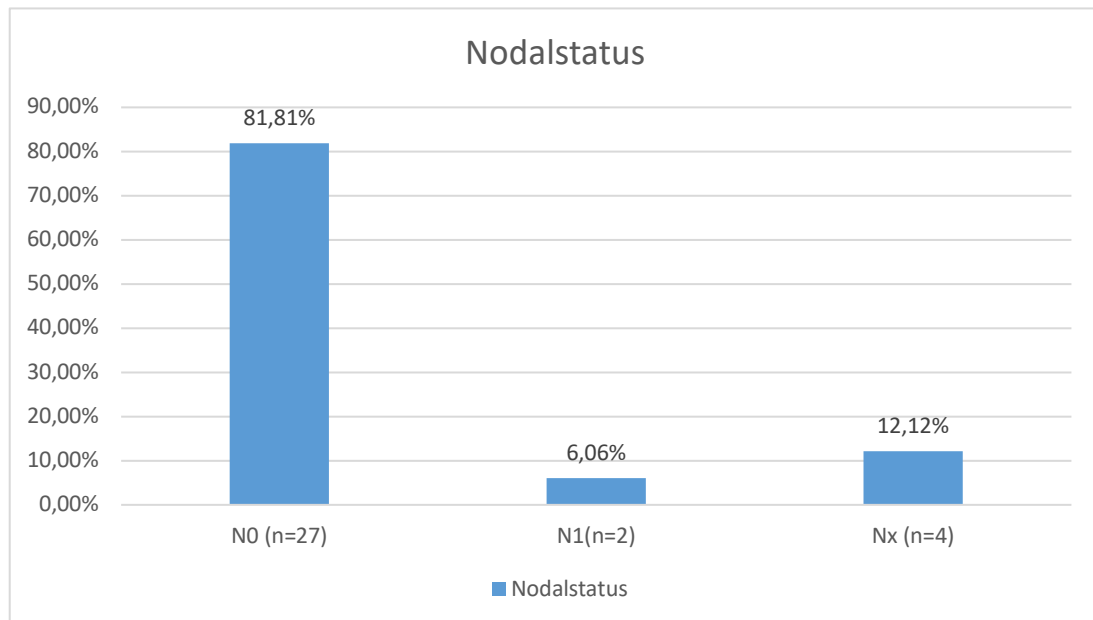


Abbildung 30: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 4 (n=33)

Bei 31 Patientinnen (93,94%) kam es bei Diagnosestellung zu keiner Metastasierung des Zervixkarzinoms. Bei 2 Patientinnen (6,06%) konnte keine Aussage über den M-Status getroffen werden (Mx). Hierzu siehe Abbildung 31.

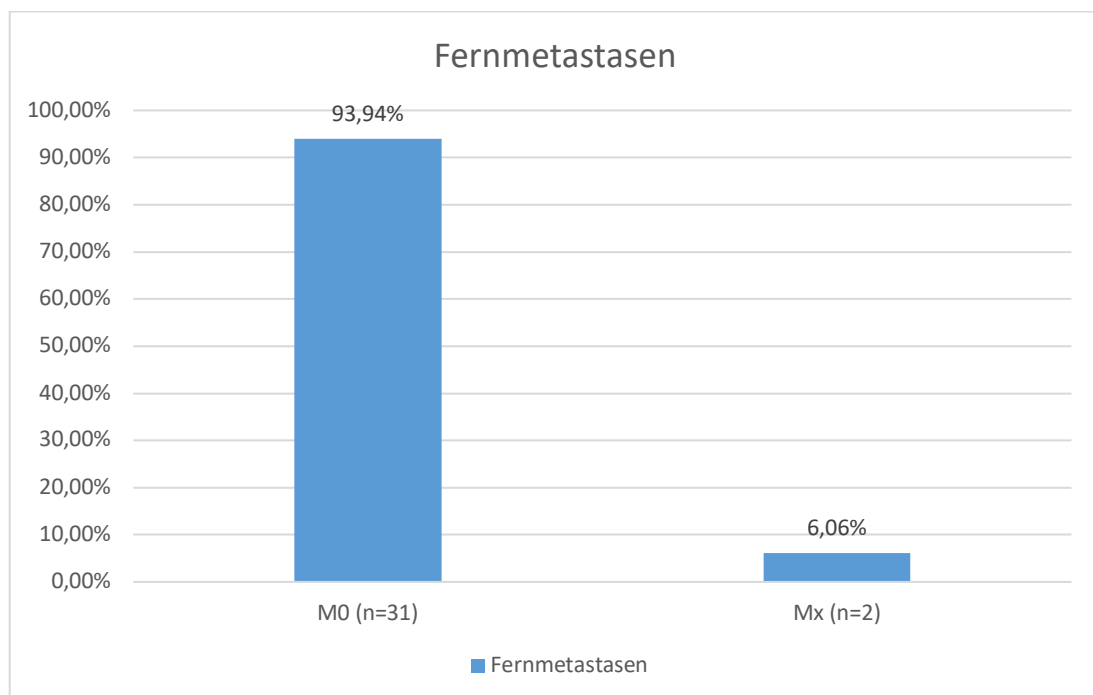


Abbildung 31: Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 4 (n=33)



#### 4.5.2 Operationen und intraoperative Komplikationen

Die häufigste Operation war die bei 15 Patientinnen (45,45%) durchgeführte radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs. 6 Patientinnen (18,18%) erhielten eine Konisation und vier Patientinnen (12,12%) eine Trachelektomie. Bei jeweils 2 Patientinnen (6,06%) wurde eine radikale Hysterektomie nach PIVER II, eine vaginale Hysterektomie oder eine totale Exenteration durchgeführt. Die weiteren Operationen sind Abbildung 32 zu entnehmen.

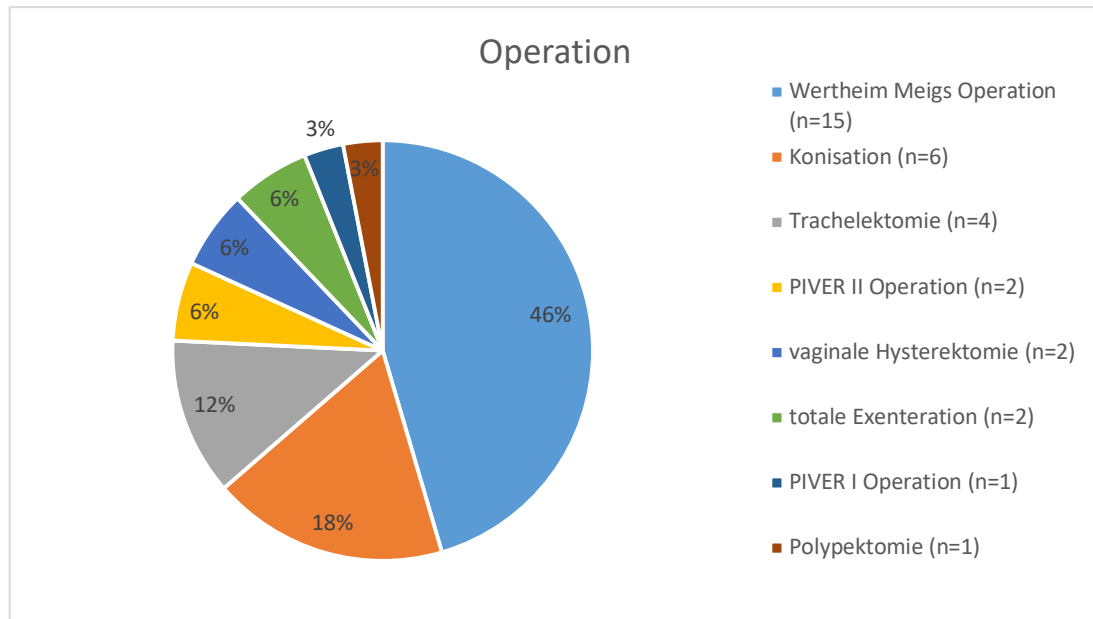


Abbildung 32: Operationen der Gruppe 4 (n=33)

3 von 33 Patientinnen (9,09%) erlitten intraoperative Komplikationen. Es wurden insgesamt 3 Komplikationen dokumentiert. Hierbei handelte es sich mit jeweils 3,03 % um eine Rektumperforation, eine Blasenläsion und einer Gefäßverletzung. Hierzu siehe Tabelle 22.

Intraoperative Komplikationen	Anzahl der Komplikationen	Angaben in %
Gefäßverletzung	1	3,03
Rektumperforation	1	3,03
Blasenläsion	1	3,03

Tabelle 22: intraoperative Komplikationen der Gruppe 4 (n=33)

### 4.5.3 Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Der Mittelwert des präoperativen Hämoglobinwerts betrug  $13,07 \pm 4,98$  g/dl, der Median 13,1 g/dl.

Der postoperative Hämoglobinmittelwert betrug  $11,19 \pm 4,32$  g/dl. Im Median betrug der Hämoglobinwert 11 g/dl.

Die durchschnittliche Hämoglobindifferenz lag im Mittelwert bei  $1,87 \pm 1,19$  g/dl, im Median 1,9 g/dl.

Im Mittelwert wurde ein Blutverlust von  $0,16 \pm 0,18$  Liter berechnet. Der Median des Blutverlustes wurde mit 0,095 Litern dokumentiert.

Eine Patientin (3,03%) erhielt postoperativ 8 Erythrozytenkonzentrate aufgrund einer intraoperativen Gefäßverletzung und den daraus entstandenen Blutverlust mit starkem Hämoglobinabfall.

Postoperativ wurden 4 Komplikationen (12,12%) dokumentiert.

Eine Patientin (3,03%) erlitt eine Thrombose der Vena femoralis communis.

Weitere Komplikationen waren sowohl eine Abszessbildung (3,03%), als auch das zweimalige Auftreten von Zystitiden (6,06%). Dies ist in Tabelle 17 aufgeführt

Die Komplikationen waren eine Abszessbildung (3,03%) im ehemaligen Operationsgebiet als auch das zweimalige Auftreten von Harnwegsinfekten (9,09%).

Dies ist in Tabelle 23 aufgeführt.

Postoperative Komplikationen	Anzahl der Komplikationen	Angaben in %
Zystitis	2	6,06
Thrombose	1	3,03
Abszessbildung	1	3,03

Tabelle 23: postoperative Komplikationen der Gruppe 4 (n=33)

Der Mittelwert der Hospitalisationsdauer lag bei  $4,76 \pm 2,80$  Tagen. Der Median lag bei 5 Tagen.

4 Patientinnen (12,12%) mussten innerhalb von 30 Tagen wieder stationär aufgenommen werden. 2 Patientinnen wurden aufgrund eines histopathologischen R1 Status stationär wieder aufgenommen, jeweils eine Patientin aufgrund Anastomoseninsuffizienz sowie eines Harnwegsinfekt.

Eine Patientin (3,03%) entwickelte im Mittelwert nach  $2 \pm 0$  Monaten, im Median nach 2 Monate eine Fernmetastase im Bereich der Lymphknoten.

Diese Patientin wurde aufgrund der Metastase, des Tumorstadiums und des schlechten Allgemeinzustands palliativ behandelt.

## 4.6 Gruppe 5: Primäre kombinierte Radiochemotherapie

### 4.6.1 Zusammensetzung

Gruppe 5 wurden 9 Patientinnen eingeteilt. Alle Patientinnen dieser Gruppe wurden mit einer primären Radiochemotherapie behandelt. Der Altersmittelwert dieser Gruppe wurde mit  $55,33 \pm 14,34$  Jahre berechnet. Der Median betrug 50 Jahre. Es ist dokumentiert, dass eine Patientin (11,11%) verstorben ist. Der Mittelwert als auch die mediane Erkrankungszeit bis zum Tod der Patientin betrug 23 Monate.

Da die Patientinnen nicht operiert wurden, sondern lediglich eine primäre Radiochemotherapie erhielten, sind das Tumorausdehnungsstadium und der Nodalstadium nicht histopathologisch gesichert. Es handelt sich hierbei lediglich um klinische Angaben.

Bei 3 Patientinnen (33,33%) wurde das T-Stadium T4, bei 2 Patientinnen (22,22%) das T-Stadium T3 -T4 diagnostiziert. Die weitere Verteilung ist Tabelle 24 zu entnehmen.

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>T4</b>	3	33,33
<b>T3-T4</b>	2	22,22
<b>T3</b>	1	11,11
<b>T3b</b>	1	11,11
<b>T2</b>	1	11,11
<b>T2b</b>	1	11,11

Tabelle 24: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 5 (n=9)

Bei lediglich 6 Patientinnen wurde der Nodalstatus untersucht. Bei 4 Patientinnen (44,44%) ist eine regionale Lymphknotenregion betroffen (N1), bei 2 Patientinnen (22,22%) sind keine Lymphknoten betroffen (N0). Der Lymphknotenstatus ist bei 3 Patientinnen (33,33%) unbekannt. Hierzu siehe Abbildung 33.

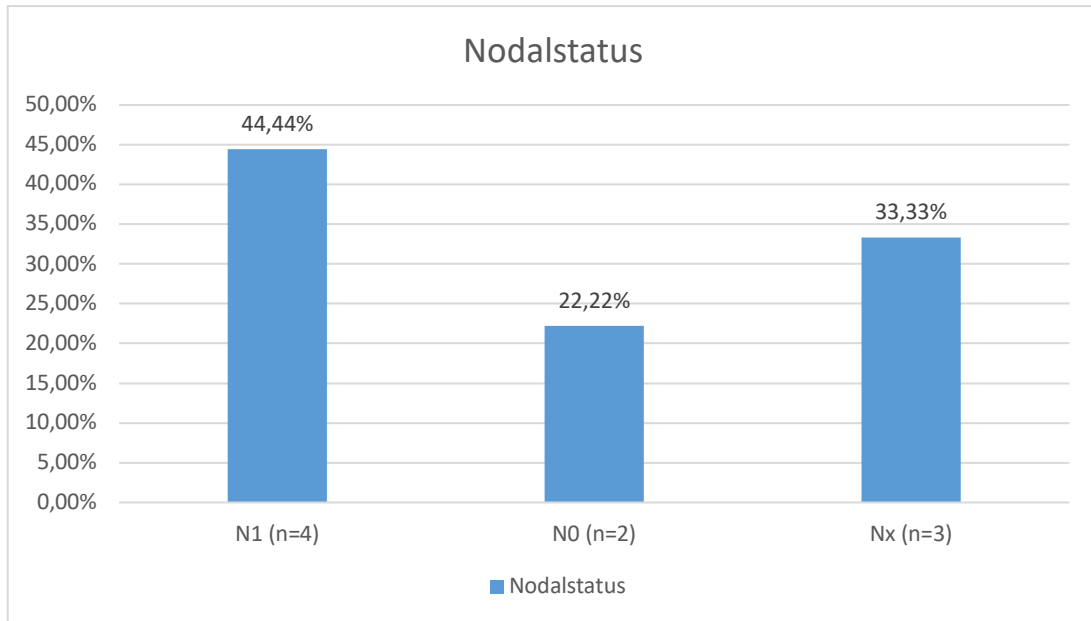


Abbildung 33: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 5 (n=9)

2 Patientinnen (22,22%) wiesen bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen des Zervixkarzinoms. Des Weiteren wurden 7 Patienten (77,78%) das M-Stadium M0 zugeordnet. Dies ist in Abbildung 34 aufgezeigt.

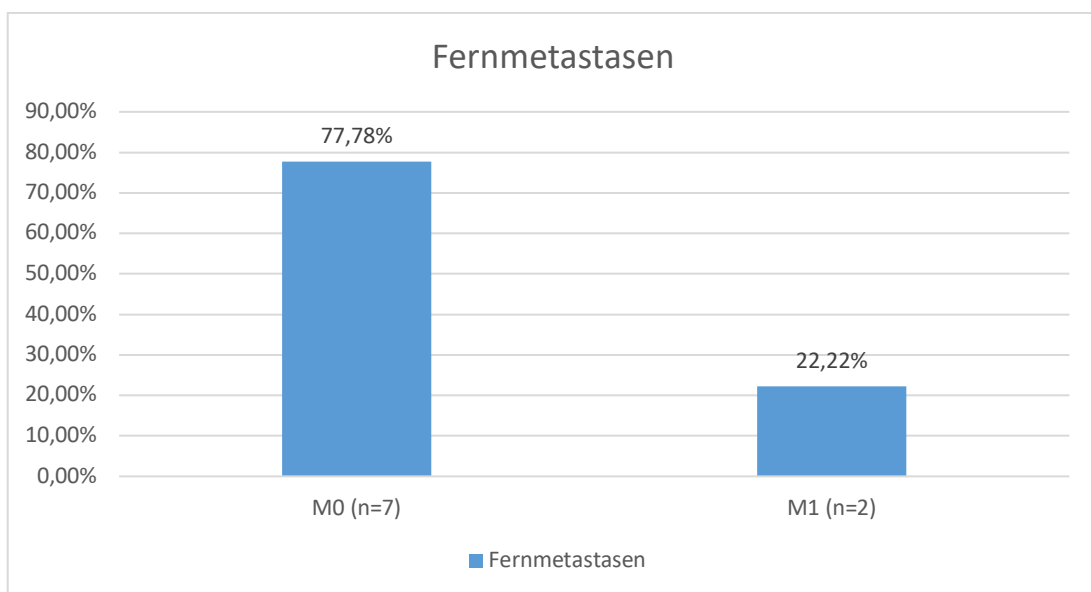


Abbildung 34: Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 5

#### 4.6.2 Metastasen und Rezidive

Zwei Patientinnen (22,22%) litten bereits bei Diagnosestellung unter Metastasen des Zervixkarzinoms.

Drei weitere Patientinnen (33,33%) entwickelten im Median nach 11,0 Monate, im Mittelwert nach  $13,6 \pm 16,94$  Monaten nach Diagnosestellung Metastasen des Zervixkarzinom .

Dabei wurden am häufigsten Metastasen in der Lunge (44,44%) und der Leber (44,44%) dokumentiert. Die weitere Verteilung ist in Abbildung 35 ersichtlich.

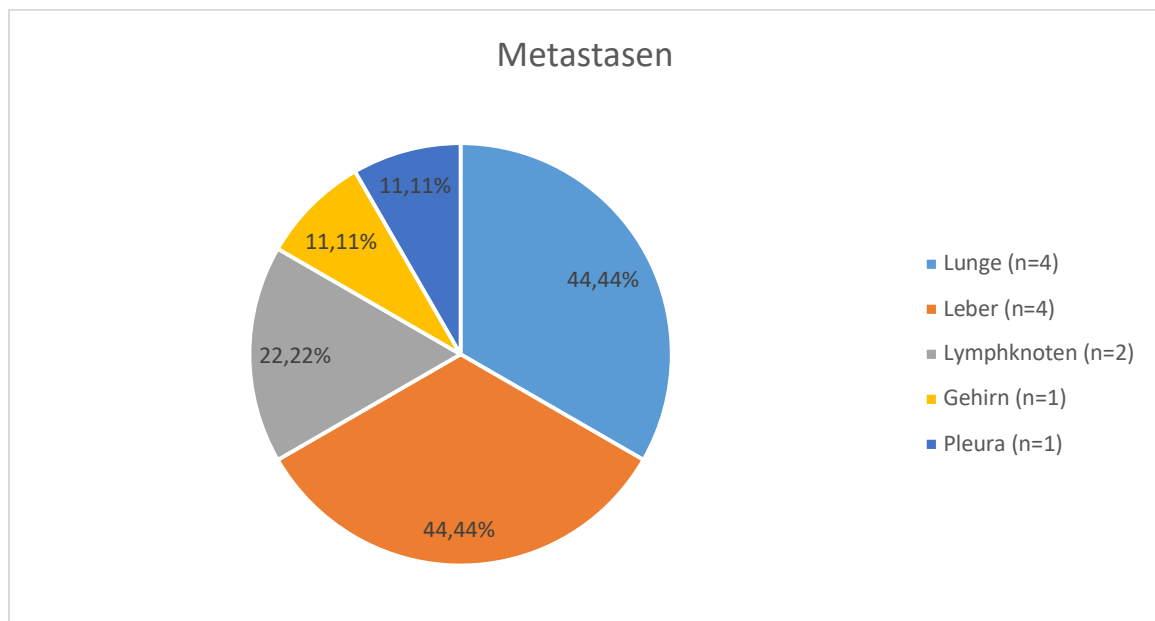


Abbildung 35: Metastasierung des Zervixkarzinoms bezogen auf Gruppe 5 (n=9)

Keine Patientin dieser Gruppe litt unter einem Rezidiv des Zervixkarzinoms.

### 4.6.3 Chemotherapie und Komplikationen

Alle neun Patientinnen erhielten eine primäre Radiochemotherapie.

8 Patientinnen (88,89%) wurden hierbei mit Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> behandelt, eine Patientin (11,11%) erhielt Carboplatin 100mg/m<sup>2</sup>. Siehe hierzu Abbildung 36.

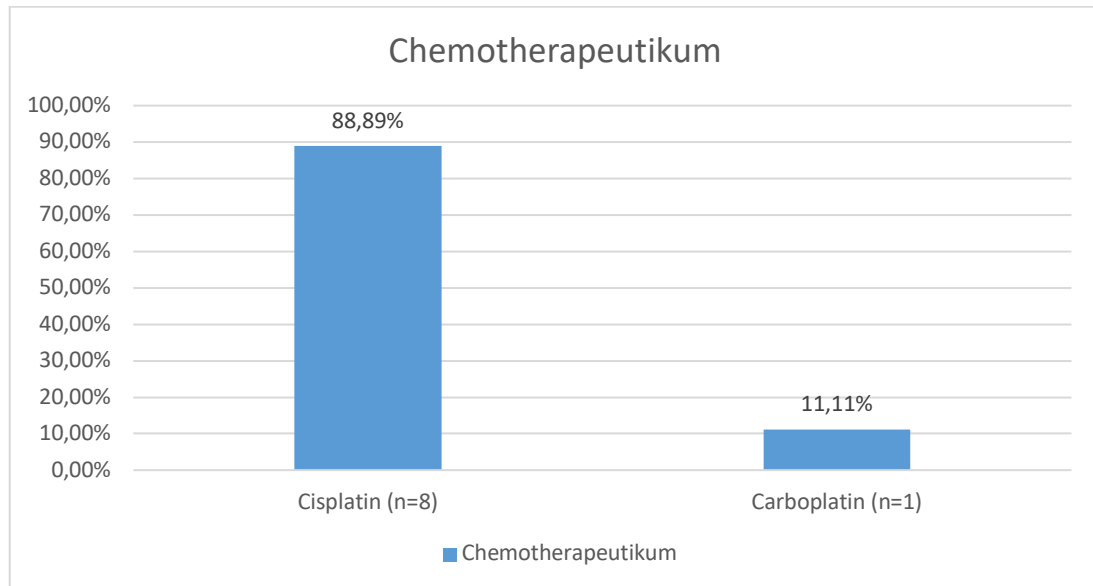


Abbildung 36: Chemotherapie der Gruppe 5 (n=9)

Bei allen 9 Erkrankten kam es im Laufe der Chemotherapie zu Nebenwirkungen. Insgesamt handelt es sich um 7 verschiedenen Nebenwirkung. Viermal wurde Leukopenien (44,44%) dokumentiert. Anämien, Hirninfarkte und Harnwegsinfekte kamen jeweils zweimal vor (22,22%). Jeweils einmal (11,11%) wurde von Komplikationen wie Übelkeit, Thrombozytopenien oder einer Hydronephrose berichtet. Die Anzahl der dokumentierten Komplikationen liegt bei 13.

Die Komplikationen sind in Tabelle 25 zusammengefasst.

<b>Komplikationen der Chemotherapie</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Leukopenie</b>	4	44,44
<b>Anämie</b>	2	22,22
<b>Hirninfarkt</b>	2	22,22
<b>Harnwegsinfekt</b>	2	22,22
<b>Nausea</b>	1	11,11
<b>Thrombozytopenie</b>	1	11,11
<b>Hydronephrose</b>	1	11,11

Tabelle 25: Komplikationen der Chemotherapie der Gruppe 5 (n=9)

#### 4.6.4 Radiotherapie und Komplikationen

8 Patientinnen (88,89%) erhielten die vollständige Strahlendosis von 50,4 à 1,8 Gy. Bei einer Patientin (11,11%) wurde die Radiatio nach 19,8 Gy aufgrund eines Mediainfarktes abgebrochen. Hierzu siehe Abbildung 37.

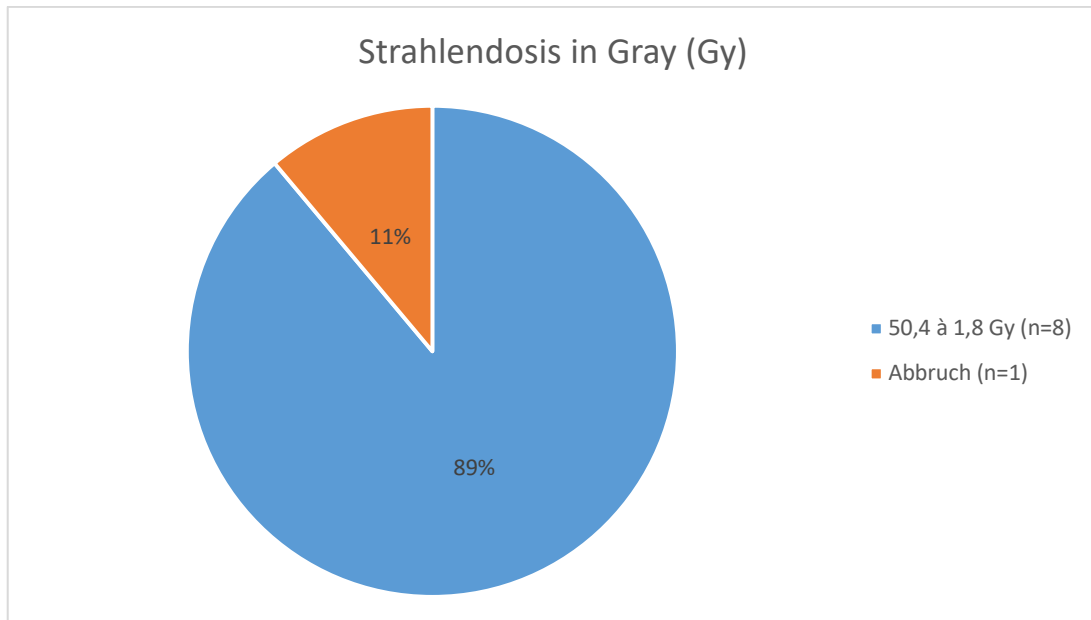


Abbildung 37: Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 5 (n=9)

Ebenso traten bei 8 Patientinnen (88,89%) im Laufe der Radiatio Komplikationen auf. Insgesamt wurden 10 Komplikationen dokumentiert.

Am häufigsten wurde von Diarrhöen und Zystitiden berichtet (jeweils 33,33). Nausea wurde zweimal (22,22%) dokumentiert. Die weitere Verteilung ist in Tabelle 26 ersichtlich.

Komplikationen der Radiatio	Anzahl der Komplikationen	Angaben in %
Diarrhö	3	33,33
Zystitis	3	33,33
Nausea	2	22,22
Candidainfektion	1	11,11
Dermatitis	1	11,11

Tabelle 26: Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 5 (n=9)



## 4.7 Gruppe 6: Primäre Radiatio

### 4.7.1 Zusammensetzung

In Gruppe 6 sind Patientinnen eingeteilt, welche sich lediglich einer Radiatio unterzogen. Die Gruppe beinhaltet 8 Patientinnen. Einer Patientin wurde leitliniengerecht eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Die Patientin lehnte die Chemotherapie ab und unterzog sich lediglich einer Radiatio, weshalb sie in Gruppe 6 aufgeführt ist.

Der Altersmittelwert der Gruppe betrug bei Diagnosestellung  $63,62 \pm 18,03$  Jahre, der Median des Alters wurde mit 52,5 Jahren berechnet.

Den Dokumentationen ist zu entnehmen, dass fünf der 8 Patientinnen (62,50%) verstorben sind.

Die mediane Erkrankungszeit von Diagnosestellung bis Todesdatum betrug 3 Monate. Der Mittelwert wurde mit  $3,2 \pm 2,03$  Monate berechnet.

Da auch in dieser Gruppe keine der Patientinnen histopathologisch untersucht wurde, handelt es sich bei dem TNM Status um klinische Angaben.

7 Erkrankte (87,5%) wurden das Tumorausdehnungsstadium T4, einer Patientin (12,5%) das klinischen T-Stadium 3–4 zugeordnet. Hierzu siehe Tabelle 27.

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angabe in %</b>
<b>T4</b>	7	87,5
<b>T3–T4</b>	1	12,5

Tabelle 27: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 6 (n=8)

Sechsmal (75,00%) wurde das Nodalstatus N1 dokumentiert, zweimal (25%) war der Nodalstatus nicht beurteilbar (Nx) (Abbildung 38).

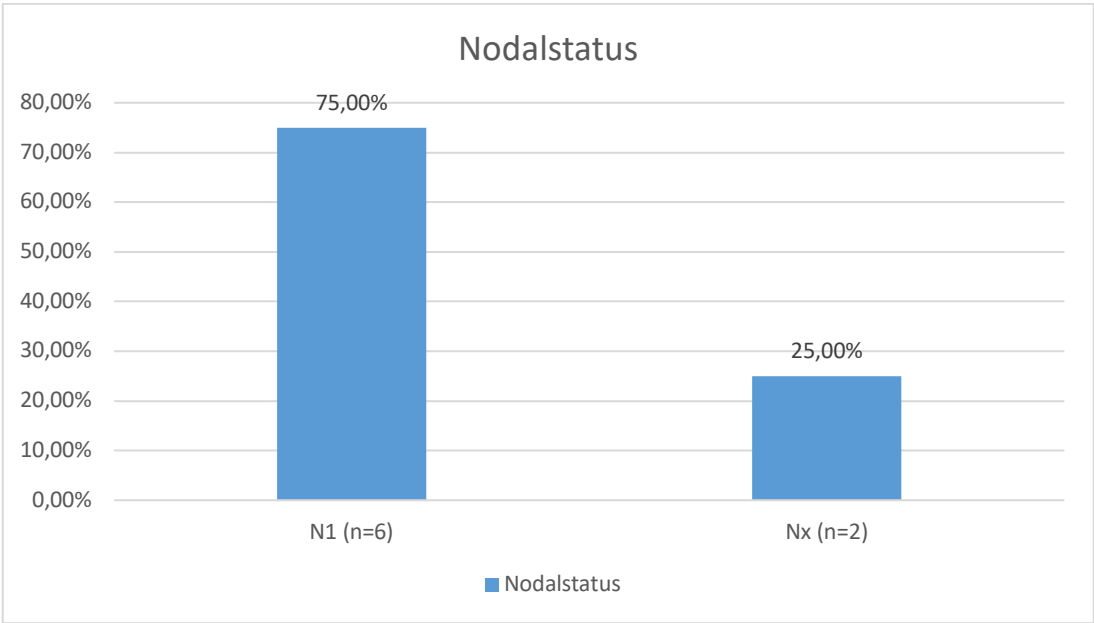


Abbildung 38: Nodalstatus (N-Stadium) der Gruppe 6 (n=8)

4 Patientinnen (50,00%) litten bereits bei Diagnosestellung des Zervixkarzinoms an Fernmetastasen (M1). Hierzu siehe Abbildung 39.

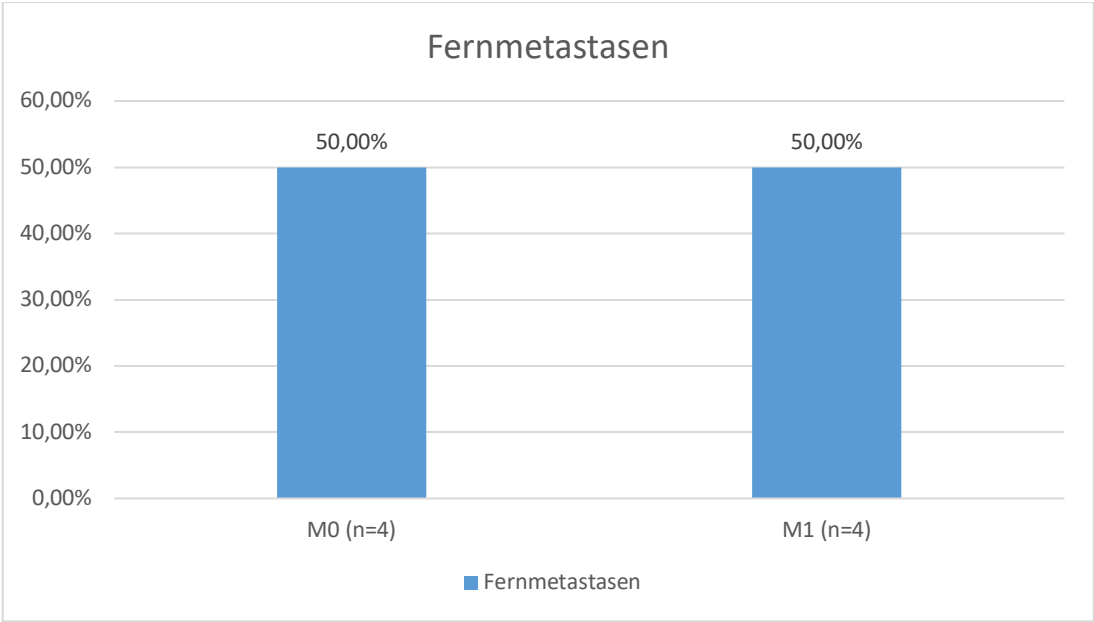


Abbildung 39: Fernmetastasierung (M-Stadium) der Gruppe 6 (n=8)

#### 4.7.2 Metastasen und Rezidive

Im weiteren Behandlungsverlauf erlitten weitere 3 Patientinnen (37,50%) Metastasen des Zervixkarzinoms.

Insgesamt wurden 5 Metastasen dokumentiert. Dreimal (37,50%) bildeten sich Metastasen in der Lunge. Dreimal (37,50%) wurden intraossäre Metastasen dokumentiert. Des Weiteren metastasierte das Zervixkarzinom dreimal (37,50%) in die Lymphknoten. Die weitere Verteilung ist Abbildung 40 zu entnehmen.

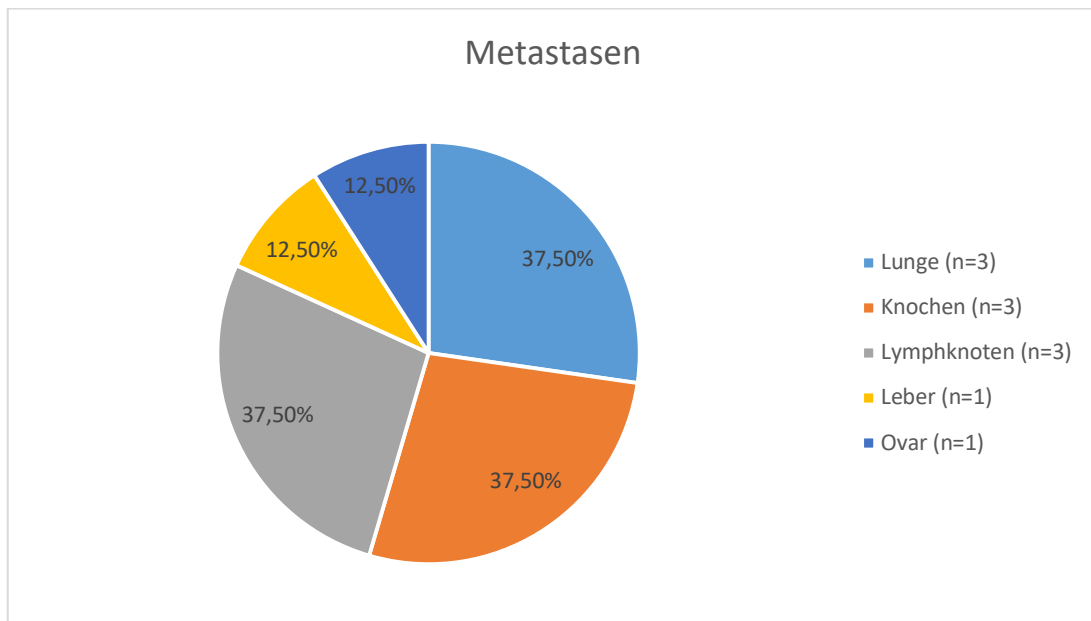


Abbildung 40: Metastasierung des Zervixkarzinoms der Gruppe 6 (n=8)

Keine Patientin dieser Gruppe erkrankte an einem Rezidiv des Zervixkarzinoms.

### 4.7.3 Radiotherapie und Komplikationen

Da eine Patientin ihre Radiation heimatnah durchführte, wurden 7 Patientinnen in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikum des Saarlandes bestrahlt.

Drei Patientinnen (37,50%) erhielten eine Strahlendosis von 50,4 à 1,8 Gy, 2 Patientinnen (25,00%) wurden mit einer Dosis von 30 à 3 Gy bestrahlt. Einer Radiatio mit 20 à 4 Gy und 46 à 2 Gy unterzogen sich jeweils eine Patientin (12,50%). Die Bestrahlungsdosis der extern Behandelten (12,50%) ist unbekannt (Abbildung 41).

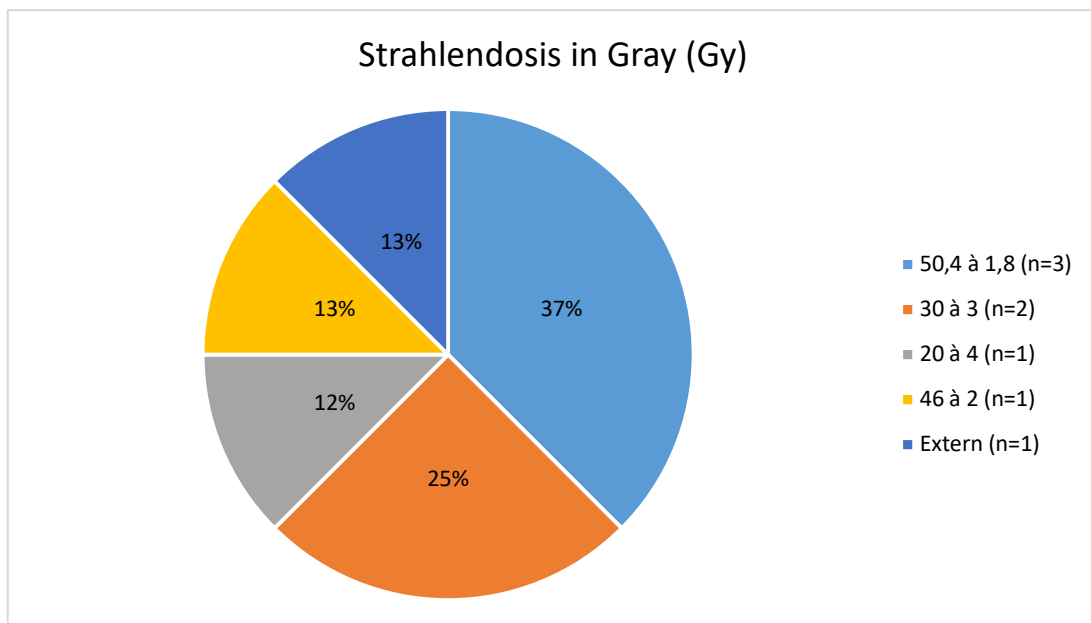


Abbildung 41: Verteilung der Strahlendosis der Gruppe 6 (n=8)

Im Laufe der durchgeführten Radiatio litten 5 der 7 Patientinnen (71,53%) unter Komplikationen der Behandlung. Es wurden 5 verschiedene Komplikationen dokumentiert. Die Anzahl des Auftretens der Komplikationen betrug 7.

Mit drei dokumentierten Vorfällen (37,50%) war Das Auftreten von Zystitiden die häufigste Komplikation. Jeweils einmal (12,50%) traten Tachykardien, Anämie, Diarrhö und eine Leukopenie auf. Dies ist in Tabelle 28 dargestellt.

<b>Komplikationen der Radiatio</b>	<b>Anzahl der Komplikationen</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>Zystitis</b>	3	37,50
<b>Tachykardie</b>	1	12,50
<b>Anämie</b>	1	12,50
<b>Diarrhö</b>	1	12,50
<b>Leukopenie</b>	1	12,50

Tabelle 28: Komplikationen der Strahlentherapie der Gruppe 6 (n=8)

## 4.8 Gruppe 7: Keine Therapie

### 4.8.1 Zusammensetzung

Gruppe 7 besteht aus zwei Patientinnen, welche sich beide nicht behandeln ließen. Ihr Altersmittelwert bei Diagnosestellung betrug  $71 \pm 1,42$  Jahren. Der Median liegt ebenso bei 71 Jahren. Eine der beiden Patientinnen (50,00%) ist innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung verstorben.

Das T-Stadium bei einer Patientin lag bei T4, die andere Patientin (50,00%) hatte ein klinisches Tumorausdehnungsstadium von T3-T4. Hierzu siehe Tabelle 29.

<b>T-Stadium</b>	<b>n=</b>	<b>Angaben in %</b>
<b>T4</b>	1	50,0
<b>T3-T4</b>	1	50,0

Tabelle 29: Tumorausdehnungsstadium (T-Stadium) der Gruppe 7 (n=2)

Der Nodalstatus wurde nicht dokumentiert. Beide Patientinnen litten bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Metastasen. Hierbei wurden jeweils Metastasen intraossär, als auch pulmonal dokumentiert.

## 4.9 Vergleich zwischen laparoskopischer und offener radikaler Hysterektomie

Die in Abbildung 42 dargestellte Kaplan-Meier Kurve zeigt den Vergleich der Rezidivraten von den Patientengruppen, welche eine offene (n=33) oder eine laparoskopische (n=72) radikale Hysterektomie erhalten haben. Hierbei ist zu erwähnen, dass aufgrund der Rarität der laparoskopischen radikalen Hysterektomie außerhalb des Universitätsklinikum des Saarlandes die Patientinnen, bei welchen der Operationszugangsweg unbekannt war, in die Gruppe der offen operierten Patientinnen hinzugefügt wurden. Der Kaplan Meier Schätzer gibt den Zeitpunkt im Median an, bei dem 50 % der Patienten an einem Rezidiv des Zervixkarzinoms erkrankten. Dies liegt in der Gruppe der offen operierten Patienten bei 54 Monaten. Da bei den laparoskopisch operierten Patientengruppe der Kaplan-Meier Schätzer immer über 50 % liegt, ist keine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit an.

Im Log-Rank Test findet sich eine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ( $p$ -Wert: 0,038).

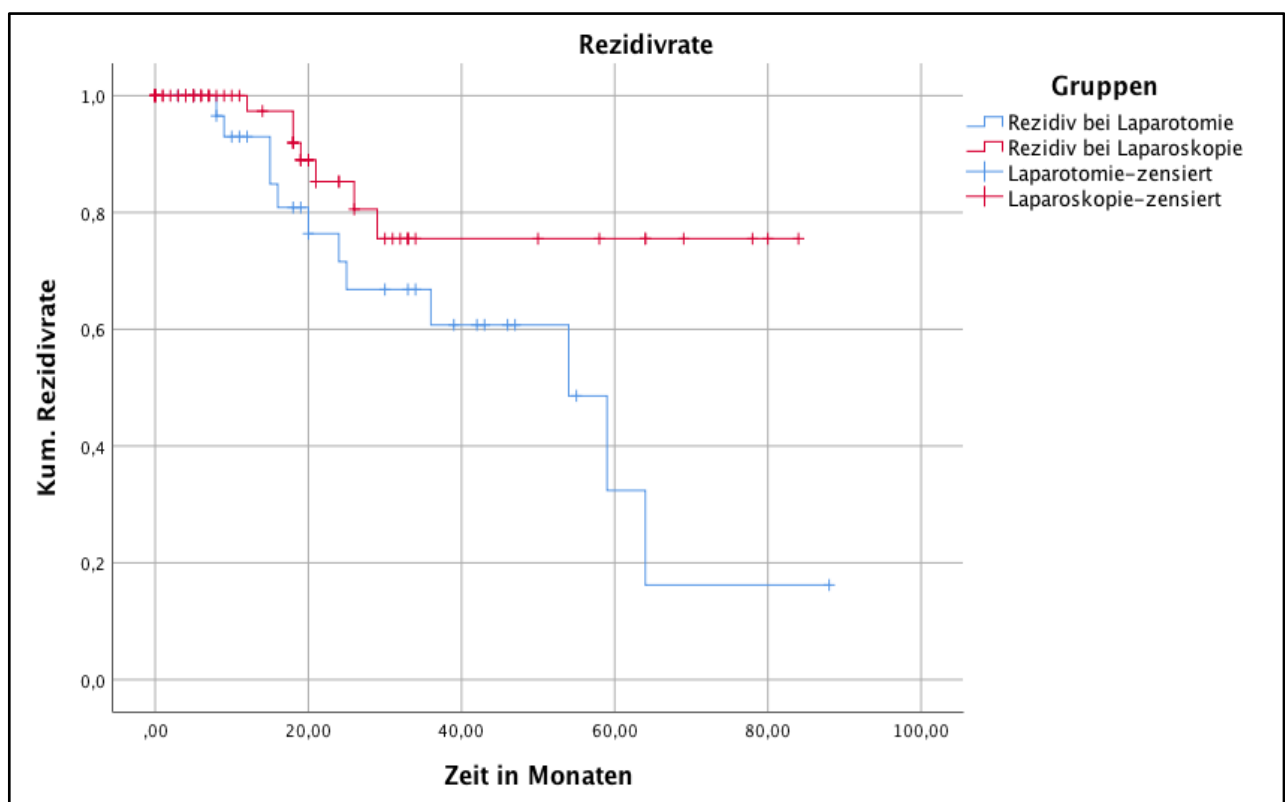


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve zur Rezidivrate von laparoskopischen (n=72) und offen operierten (n=33) radikalen Hysterektomien ( $p=0,038$ )

In Abbildung 43 wird die Rezidivrate bei Patientinnen, welche eine laparoskopische radikale Hysterektomie erhalten haben, dargestellt. Diese Patientinnen werden anhand ihrer primären Tumorgöße in 2 Gruppen unterschieden: Tumorgöße <2cm (n=30) und Tumorgöße >2cm (n=42). Der Kaplan Meier Schätzer gibt den medianen Zeitpunkt an, bei denen 50% der operierten Patientinnen bei einer Tumorgöße >2cm ein Rezidiv erleiden. Dieser liegt bei 58 Monate nach Diagnosestellung. Keine Patientin mit einer Tumorgöße <2cm liegt unter 50% des Kaplan Meier Schätzers, weshalb keine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit getroffen werden kann.

Vergleicht man nun diese Ergebnisse mithilfe des Log-Rank Tests, so ist ein Signifikanz zwischen diesen beiden Gruppen festzustellen (p-Wert: 0,028).

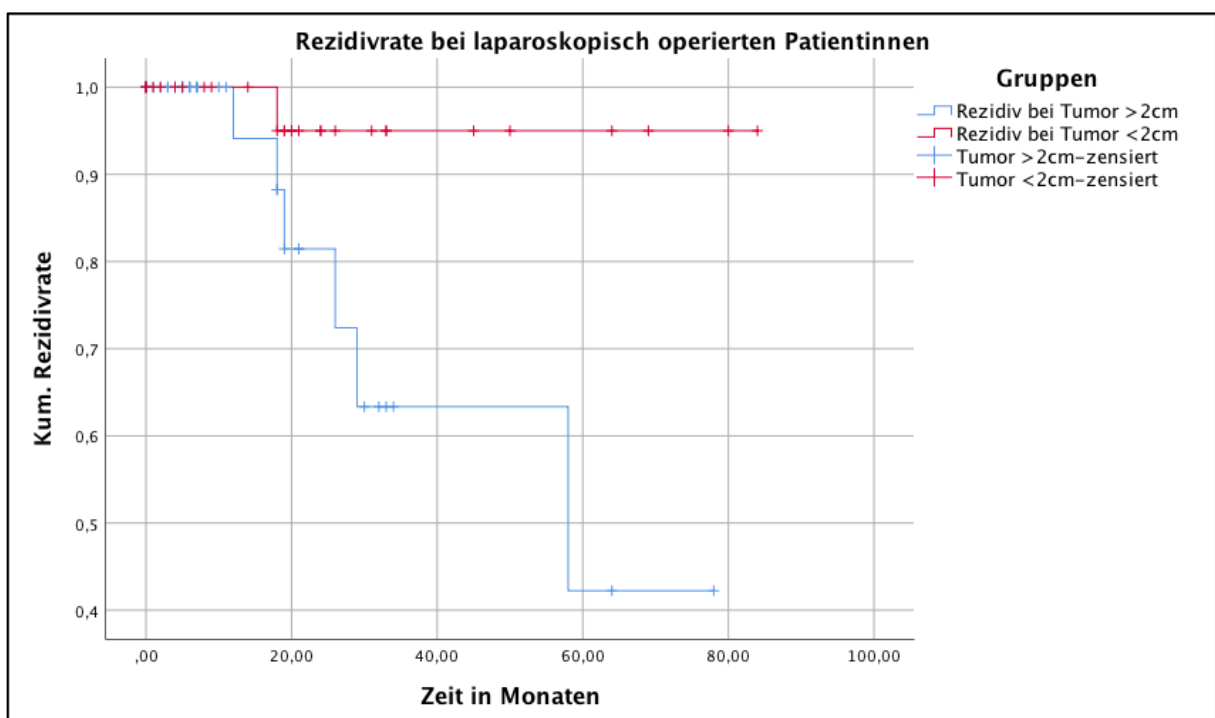


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve zur Rezidivrate bei laparoskopischer radikaler Hysterektomie im Bezug zur Tumorgöße <2cm (n=30) und >2cm (n=42)(p=0,028)



In Abbildung 44 ist eine Kaplan-Meier Kurve zur Überlebensrate bei laparoskopisch operierten Patientinnen dargestellt. Unterschieden wird zwischen Patientinnen, mit einer primären TumorgroÙe <2 cm (n=30) und >2cm (n=42). Der Kaplan Meier Schätzer gibt den medianen Zeitpunkt an, bei denen 50% der operierten Patientinnen bei einer TumorgroÙe >2 cm sterben. Dieser liegt bei 33 Monaten. Da keine Patientin mit einer TumorgroÙe <2 cm verstorben ist, ist über die Überlebenswahrscheinlichkeit keine Aussage gegeben. Es handelt sich um ein signifikanten Vergleich dieser zwei Gruppen (p-Wert: <0,001).

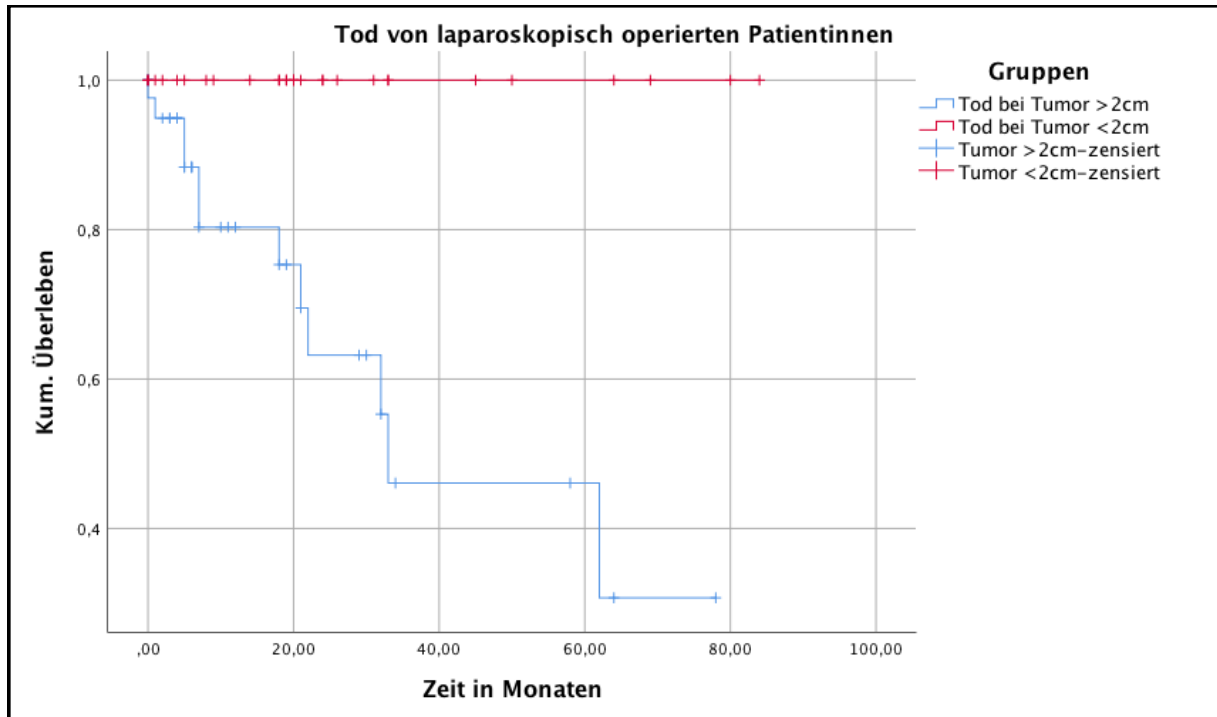


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve zur Überlebensrate bei laparoskopischer radikaler Hysterektomie im Bezug zur TumorgroÙe <2cm (n=30) und >2cm (n=42)(p<0,001)

## 5. Diskussion

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Auswertung der Daten von 156 Patientinnen der Jahre 2005 bis 2015, welche an einem Zervixkarzinom erkrankten. Alle Patientinnen wurden gänzlich oder teilweise an den Universitätskliniken des Saarlandes, der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin und/oder Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie behandelt. Abhängig von der gewählten Therapie wurden die Patientinnen sieben Gruppen zugeordnet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Gruppen getrennt diskutiert.

### **Operation und kombinierte Radiochemotherapie**

Alle 92 Patientinnen in der Gruppe 1 unterzogen sich einer Operation und erhielten eine kombinierte Radiochemotherapie. Die am häufigsten dokumentierten Tumorstadien dieser Gruppe waren T2b und T1b1. Leitliniengerecht wurden alle Patientinnen mit einer der Operation vorangestellten, neoadjuvanten oder einer postoperativen adjuvanten Radiochemotherapie behandelt. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Die am häufigsten durchgeführte Operation dieser Gruppe war eine Operation nach Wertheim-Meigs (76,07%). Die häufigsten dokumentierten intraoperativen Komplikationen dieser Gruppe waren Blasenläsionen (6,52%) und Ureterläsionen (4,35%). Auch in der Arbeit von Nam et al. werden urogenitale Komplikationen (Blasenläsion und Ureterläsion) als häufigste Komplikation sowohl der offenen radikalen (4,2% und 1,1%), als auch der laparoskopisch radikalen Hysterektomie angegeben (3,4% und 2,3%). (NAM et al., 2012)

In der Arbeit von Hrgovic et al. wird als häufigste intraoperative Komplikation einer Operation nach Wertheim-Meigs der Blutverlust durch Gefäßverletzung aufgeführt (47,83%). (HRGOVIC et al., 2006)

Zu erklären sind diese intraoperativen Komplikationen mit der der Wertheim-Meigsschen-Operation einhergehenden Radikalität. Zu erwähnen ist, dass in der Arbeit von Nam et al. zwischen laparoskopisch und offener radikaler Hysterektomie unterschieden wird. Diese Differenzierung wurde in der vorliegenden Dissertation und in der Arbeit von Hrgovic et al. nicht vorgenommen.

Im postoperativen Verlauf wurde in Gruppe 1 das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen wie Lungenembolien und Thrombosen als häufigste Komplikation dokumentiert. Abweichend davon ist in den Arbeiten von Nam et al. und Hrgovic et al. Fieber die häufigste

postoperative Komplikation. Es wird jedoch in beiden Publikationen ebenfalls von thromboembolischen Ereignissen als postoperative Komplikation, allerdings ohne weitere Angaben von Häufigkeiten, gesprochen. (HRGOVIC et al., 2006; NAM et al., 2012)

Zu beachten ist, dass in der Arbeit von Nam et al. die Patienten 60 Tage nach der Operation nachbeobachtet wurden. In der Arbeit von Hrgovic et al. ist zu der postoperativen Nachbeobachtungszeit keine Aussage getroffen. In dieser Dissertation betrug die Nachbeobachtungszeit nach der Operation 30 Tage.

In Gruppe 1 wurde durchschnittlich ein präoperativer Hämoglobinmittelwert von 12,29 g/dl und eine postoperative Hämoglobinmittelwert 9,92 g/dl beobachtet. Diese Werte sind ähnlich der Hämoglobinmittelwerten in der Arbeit von Nam et al. In dessen Arbeit wird berichtet, dass der präoperative Hämoglobinwertmittelwert 12,23 g/dl und der postoperative Hämoglobinmittelwert im Kollektiv der laparoskopisch operierter Patientinnen 10,2 g/dl beträgt. Der postoperative Hämoglobinmittelwert bei offenen radikalen Hysterektomien beträgt bei Nam et al 9,9 g/dl. (NAM et al., 2012) Obwohl in der vorliegenden Dissertation nicht zwischen offener und laparoskopischer radikaler Hysterektomie unterschieden wird, sind dies Hämoglobinmittelwerte, die den Ergebnissen von Nam et al. gleichwertig.

Der intraoperative Blutverlust der Gruppe 1 dieser Arbeit betrug im Mittelwert 0,2 Liter. Diese Daten sind den Operationsberichten der jeweiligen Patientinnen entnommen. Diese niedrigen Verluste sind vergleichbar mit den intraoperativ dokumentierten Blutverlusten der Arbeiten von Nam et al.(0,3 l), Durdevic et al.(0,3 l) und Cai et al.(0,3 l). (CAI et al., 2016; DURDEVIC et al., 2015; NAM et al., 2012)

Diese drei genannten Studien dokumentieren darüber hinaus, dass der Blutverlust der radikalen Hysterektomie in der Hand des versierten Operateurs nur geringfügig vom Zugangsweg – Laparoskopie oder Laparotomie – abhängt. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied.

Der stationäre Aufenthalt nach der Operation betrug im Mittelwert 11,45 Tage. In der Arbeit von Nam et al. wird von einem stationären Aufenthalt von 12,5 Tage nach laparoskopischer radikalen Hysterektomie berichtet. Der stationäre Aufenthalt bei Patientinnen, welche eine offene radikale Hysterektomie erhalten haben, ist in der Arbeit von Nam et al. mit 20,3 Tagen angegeben. (NAM et al., 2012)

Hrgovic et al. berichten von einem stationären Aufenthalt von 17 Tagen. (HRGOVIC et al., 2006)

In Gruppe 1 wurden die Patientinnen adjuvant oder neoadjuvant mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt. Das am häufigsten verwendete Chemotherapeutikum war Cisplatin  $40 \text{ mg/m}^2$ . Hierbei traten im Rahmen der Chemotherapie als häufigste Morbidität Leukopenien (9,78%) auf. In der Arbeit von Kim et al. litten Patientinnen, welche eine Therapie mit den Chemotherapeutika Cisplatin und 5-Fluorouracil im Rahmen einer adjuvanten Radiochemotherapie erhielten, am häufigsten unter Leukopenien (36,5%). (KIM et al., 2017)

In der vorliegenden Dissertation litten Patientinnen durch die Radiatio am häufigsten unter Diarrhöen (17,39%). Ebenso wird von Kim et al. berichtet, dass bei einer kombinierten Radiochemotherapie die häufigsten gastrointestinalen Toxizitäten Diarrhöen sind (6,7%). (KIM et al., 2017)

Eine Metaanalyse (CCCMAC) konnte signifikante nachweisen, dass bei einer kombinierten Radiochemotherapie die häufigsten hämatologischen Komplikationen Leukopenien als auch erhöhte gastrointestinale Toxizitäten sind. (CHEMORADIO THERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS, 2013)

In der Arbeit von Green et al. werden Toxizitäten der kombinierten Radiochemotherapie im Vergleich zu Toxizitäten einer alleinigen Radiatio oder Chemotherapie verglichen. Green et al. berichten von einem signifikanten Anstieg von Leukozyten-, Hämoglobin-, gastrointestinalen-, Haut- und neurologischen Toxizitäten. Ebenso kommt es zu einem signifikanten Anstieg von Übelkeit und Erbrechen unter kombinierter Radiochemotherapie. (GREEN et al., 2005)

Zusätzlich wird in der Metaanalyse von CCCMAC erwähnt, dass die erhöhte gastrointestinale Toxizität durch Gabe von Platinhaltigen Chemotherapeutika verstärkt wird. (CHEMORADIO THERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS, 2013) In einer Arbeit von Fu et al. ist jedoch erwähnt, dass eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin als Chemotherapeutikum weniger Toxizitäten hervorruft als andere Chemotherapeutika Kombinationen wie zum Beispiel Cisplatin+Docetaxel. (FU et al., 2017)

Auch Falchetta et al. und Heinzelmann et al. berichten von einer erhöhten Morbidität bei kombinierter Radiochemotherapie. (FALCETTA et al., 2016; HEINZELMANN et al., 2012)

Vergleicht man die Morbidität der neoadjuvanten oder adjuvanten verabreichten Radiochemotherapien mit den Ergebnissen aus mehreren Studien, so ist zu beachten, dass in diesem Kollektiv 6,52% der Patientinnen ihre Chemotherapie und 10,87% der Patientinnen ihre Radiatio extern durchführten. Die Komplikationen der kombinierten Radiochemotherapie sind hiermit also nicht vollständig erfasst und können in der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Dissertation litten 19,56% der Patientinnen, welche eine Operation und eine neoadjuvanten oder adjuvante Radiochemotherapie erhielten, unter Rezidiven. Diese traten vor allem am Scheidenstumpf auf. Der Mittelwert des Auftretens der Rezidive betrug 19,87 Monate nach Erstdiagnose.

In der Arbeit von Heinzelmann et al. litten 12,5 % der Patientinnen nach durchschnittlich 17 Monaten unter Rezidiven des Zervixkarzinoms. Die häufigste Lokalisation der Rezidive waren hierbei die pelvinen Lymphknoten. (HEINZELMANN et al., 2012)

22,82% der Patientinnen, welche in dieser Dissertation untersucht wurden, litten im Mittelwert nach 19,21 Monaten nach Erstdiagnose an Metastasen des Zervixkarzinoms. Die häufigsten Metastasen befanden sich in den Lymphknoten (17,39%).

In der Arbeit von Heinzelmann et al. erkrankten 31,94 % der Patientin an Fernmetastasen. Hierbei waren die häufigsten Lokalisationen Lymphknoten und Lunge. Es wurde keine genauer Zeitpunkt der Fernmetastasen dokumentiert, Heinzelmann et al. berichten in ihrer Arbeit, dass die Mehrzahl der Metastasen innerhalb von 3 Jahren nach Diagnosestellung auftraten. (HEINZELMANN et al., 2012)

Beim Vergleich dieser Dissertation mit der Arbeit von Heinzelmann et al. muss berücksichtigt werden, dass Heinzelmann et al. lediglich Patientinnen in seine Studie einschloss, welche sich einer adjuvante Radiochemotherapie unterzogen. In dieser Dissertation wird nicht zwischen neoadjuvanten oder adjuvanten Radiochemotherapien unterschieden.

In mehreren Arbeiten wird erwähnt, dass die adjuvante Radiochemotherapie nach einer radikalen Hysterektomie das progressionsfreie und allgemeine Überleben bei Patientinnen mit einem frühen Zervixkarzinom mit Hochrisikofaktoren verlängert. (FALCETTA et al., 2016; HEINZELMANN et al., 2012; KIM et al., 2017; PETERS et al., 2000)

Die Hochrisikofaktoren für Rezidive sind: positive Resektionsränder, pelvine Lymphknotenmetastasen und Parametriuminfiltration. (PETERS et al., 2000)

Nakamura et al. berichten, dass Patientinnen mit mittleren Risikofaktoren eines Zervixkarzinoms weder Vorteile durch eine kombinierte adjuvante Chemotherapie noch durch eine alleinige adjuvante Radiatio haben. (NAKAMURA et al., 2016)

In der Arbeit von Koengsen et al. wird berichtet, dass Patientinnen, welche sich aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zum Erreichen der Operabilität unterzogen, nach der histopathologischen Untersuchung zu einem Drittel geringere R1 Resektionen unter Operationen erleiden. (KOENSGEN et al., 2017)

Ebenso wird in einer Arbeit von Jhawar et al. berichtet, dass die Dauer einer Radiochemotherapie länger als 7 Wochen mit einem schlechteren Überleben assoziiert wird. Die Zeitspanne

zwischen radikaler Hysterektomie und adjuvanter Radiochemotherapie sollte für ein besseres Überleben möglichst gering sein. (JHAWAR et al., 2017; KIM et al., 2017)

## **Operation und Chemotherapie**

Gruppe 2 umfasst Patientinnen, welche eine Operation als auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Das häufigste dokumentierte Tumorstadium war T1b1. Die fünf Patientinnen, welche in Gruppe 2 eingeteilt sind, wiesen bei Diagnosestellung bereits zu 60% eine Metastasierung der pelvinen Lymphknoten auf (N1). Hierdurch wird deutlich, dass pelvine Lymphknotenmetastasen (N1) ein Hochrisikofaktor für Rezidive eines Zervixkarzinoms nach erfolgter Operation sind. (PETERS et al., 2000)

Die Leitlinien empfehlen in diesem fortgeschrittenen Stadium des Zervixkarzinoms eine adjuvante Radiochemotherapie der Patientinnen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014).

Die häufigste durchgeführte Operation war die radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs (80%). Als intraoperative Komplikation wurde ein Blutverlust dokumentiert, welcher so schwerwiegend war, dass postoperativ neun Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden mussten. Diese Komplikation wird in mehreren Arbeiten als häufige intraoperative Komplikation einer radikalen Hysterektomie nach Wertheim-Meigs genannt (HRGOVIC et al., 2006; NAM et al., 2012) und zeigt sich identisch mit den Komplikationen der Gruppe 1. Postoperativ wurden keine Komplikationen dokumentiert.

Der präoperative Hämoglobinmittelwert (12,75 g/dl) und der postoperative Hämoglobinmittelwert (9,45 g/dl) sind mit den Beobachtungen aus den Arbeiten von Nam et al. vergleichbar (präoperativ 12,3 g/dl und postoperativ 9,9 g/dl). (NAM et al., 2012)

Die Hospitalisationsdauer betrug im Mittelwert 6 Tage. Vergleicht man die Hospitalisationsdauer der vorliegenden Dissertation mit anderen Arbeiten, so ist erwähnenswert, dass die Hospitalisationsdauer der vorliegenden Dissertation bedeutend geringer ist ( 6 Tage vs. 17-20,3 Tagen). (HRGOVIC et al., 2006; NAM et al., 2012)

Ein möglicher Grund hierfür ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit, da nur eine Patientin am Universitätsklinikum des Saarlandes operiert wurde und somit nur eine Hospitalisationsdauer dokumentiert wurde.

Die häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie von Patientinnen der Gruppe 2 waren Nausea, Anämie und Hautausschlag (jeweils 20%).

In der Arbeit von Jung et al. wird im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie von Komplikationen wie Ödeme der unteren Extremitäten, Blutbildveränderungen, Dünndarmileus und periphere Neuropathien berichtet. (JUNG et al., 2015)

Takekuma et al. berichten von einem signifikanten Anstieg an Neutropenien im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Patientinnen, die eine adjuvante Radiochemotherapie erhielten. (TAKEKUMA et al., 2016)

Eine Patientin litt nach 54 Monaten unter einem Rezidiv am Scheidenstumpf.

Alle fünf Patientinnen, die im Rahmen dieser Dissertation untersucht wurden, erkrankten nach durchschnittlich 27,75 Monaten an Metastasen des Zervixkarzinoms. Am häufigsten bildeten sich Metastasen im Peritoneum, gefolgt von Gehirn, Knochen und Lunge. Es kam bei den Patientinnen teilweise zu multiplen Metastasen. Jung et al. berichten in ihrer Arbeit, dass von 85 Patientinnen, welche eine adjuvante Chemotherapie erhielten, sechs Patientinnen unter lokalen Rezidiven und fünf Patientinnen unter Fernmetastasen litten. Die Lokalisation und der Zeitpunkt der Rezidiven und Metastasen sind in der Arbeit von Hung et al. nicht erwähnt. (JUNG et al., 2015)

In der Literatur wird berichtet, dass Patientinnen mit einem früh erkannten Zervixkarzinom und Risikofaktoren, wie pelvine Lymphknotenmetastasen das gleiche Gesamtüberleben haben wie Patientinnen mit einer adjuvanten Radiochemotherapie. (JUNG et al., 2015; LEE et al., 2018; MATSUO et al., 2017; TAKEKUMA et al., 2016; TAKESHIMA et al., 2009)

Matuso et al. berichten zusätzlich von einem sinkenden Risiko für Fernmetastasen und einem erhöhtem Risiko für Lokalrezidive unter einer adjuvanten Chemotherapie. (MATSUO et al., 2017)

In der Arbeit von Jung et al. wird von weniger Langzeitkomplikationen nach einer adjuvanten Chemotherapie im Vergleich zur adjuvanten Radiochemotherapie berichtet. (JUNG et al., 2015)

Es bleibt zu erwähnen, dass die Datenlage in Bezug auf die Behandlung des Zervixkarzinoms mit einer Operation und einer Chemotherapie noch gering ist und mehr Studiendaten benötigt werden.

## Operation und Radiatio

Alle sieben Patientinnen in Gruppe 3 unterzogen sich einer Operation und einer adjuvanten Radiatio.

Einer Patientin wurde im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz eine Operation mit adjuvanter Radiochemotherapie empfohlen. Aufgrund des Ablehnens der Chemotherapie durch die Patientin wird sie in dieser Gruppe aufgeführt.

Die meisten Patientinnen litten unter dem primären Tumorstadium T2b. Leitliniengerecht ist in diesem Stadium die primäre Radiochemotherapie der radikalen Hysterektomie vorzuziehen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Die häufigste durchgeführte Operation in dieser Gruppe war die Operation nach PIVER II. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden keine intraoperativen Komplikationen dokumentiert. Als postoperative Komplikation wurde eine Anämie erfasst, welche im weiteren Verlauf durch 3 Erythrozytenkonzentrattransfusionen ausgeglichen wurde.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zum Ausgleich der Anämie ist für die folgende Radiatio und den damit zu erreichenden Therapieerfolg wichtig. (GROGAN et al., 1999)

In der Arbeit von Landoni et al. werden PIVER II und PIVER III Operationen miteinander verglichen. Es wird berichtet, dass die Operation nach PIVER III mit erhöhten urogenitalen Morbiditäten korreliert. (LANDONI et al., 2001)

In der vorliegenden Arbeit wurden keine urogenitalen Morbiditäten erfasst.

Der präoperative Hämoglobinmittelwert und der postoperative Hämoglobinmittelwert betragen in diesem Kollektiv 11,34 g/dl und 9,6 g/dl. Larciprete et al. berichten in ihrer Arbeit mit einem vergleichbaren prä- und postoperativen Hämoglobinmittelwert von 12,56 g/dl und 9,84 g/dl. (LARCIPRETE et al., 2013)

Der durchschnittliche intraoperative Blutverlust der Gruppe 3 von 0,26 Litern wurde den jeweiligen Operationsberichten entnommen. Bei einem Vergleich dieser Daten mit den Daten der Arbeit von Landoni et al. ist auffallend, dass in dieser Arbeit der durchschnittliche intraoperative Blutverlust höher angegeben ist (0,5 Liter). (LANDONI et al., 2001)

Die durchschnittliche Hospitalisationsdauer der Patientinnen in Gruppe 3 betrug 16,8 Tage. Landoni et al. und Larciprete et al. berichten in ihrer Arbeit von einer Hospitalisationsdauer von 8,65 Tagen und 9,1 Tagen. (LANDONI et al., 2001; LARCIPRETE et al., 2013)



Eine mögliche Interpretation hierfür ist, dass in den Arbeiten von Landoni et al. und Larciprete et al. Patientinnen mit einem geringeren Tumorstadium (FIGO IB – IIA) eingeschlossen sind als dem der in Gruppe 3.

Die häufigsten Komplikationen der Radiatio der Gruppe 3 waren das Auftreten von Zystitiden (28,57%).

In der Arbeit von Chai et al. werden als Langzeitkomplikationen am häufigsten von Zystitiden, gastrointestinale Enteritiden und Ödeme der unteren Extremitäten berichtet. Chai et al berichten von einer signifikanten Erhöhung von Ödemen der unteren Extremitäten bei Patientinnen, welche eine adjuvante Radiatio durchführten gegenüber den Patientinnen, welche sich einer alleinigen Radiatio unterzogen. (CHAI et al., 2014)

In der Literatur wird des Weiteren von Komplikationen wie Proktitis, Zystitis, Ödeme der unteren Extremitäten, Fistelbildung, Blasendysfunktion und Rektumstenosen berichtet. (EINSTEIN et al., 2012; HSU et al., 2009)

Vergleicht man die häufigsten Komplikationen dieses Kollektivs mit den häufigsten Komplikationen der Gruppe 1, so ist erkennbar, dass in Gruppe 1 häufiger Diarrhöen als Komplikation der Radiatio dokumentiert sind. Die Beobachtung, welche bereits in der Metaanalyse von CCCMAC publiziert wurde, dass eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie die gastrointestinale Toxizität im Gegensatz zu einer adjuvanten Radiatio erhöht, ist hiermit zutreffend. (CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER META-ANALYSIS, 2013)

3 Patientinnen in Gruppe 3 litten unter Rezidiven des Zervixkarzinom, welche durchschnittlich 30,3 Monate nach Diagnosestellung auftraten. Häufigste Lokalisation war hierbei der Scheidenstumpf.

Landoni et al. berichten, dass es zwischen der Operation nach PIVER III und PIVER II keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben gibt. (LANDONI et al., 2001)

In der Literatur wird beschrieben, dass eine adjuvante Radiatio das rezidivfreie 2 Jahres Überleben bei Patientinnen, welche ein fortgeschrittenes Anfangsstadium des Zervixkarzinoms haben, signifikant gegenüber Patientinnen mit einer alleinigen radikalen Hysterektomie verbessert. (ROTMAN et al., 2006; SEDLIS et al., 1999)

Für Patientinnen, welche unter einem Zervixkarzinom mit Risikofaktoren leiden, ist die adjuvante Radiatio jedoch nur für die regionale Behandlung ohne Überlebensvorteile limitiert. (KINNEY et al., 1989; MORROW et al., 1980)

Zhao et al. publizieren in ihrer Arbeit, dass eine adjuvante Radiatio der Beckenregion das krankheitsfreie Überleben verlängert und das Risiko für lokale Rezidive senkt, ohne dabei die Toxizitäten zu erhöhen. (ZHAO et al., 2017a)

Der Unterschied zwischen der vorliegenden Dissertation und der Arbeit von Zhao et al. ist, dass Zhao et al. in ihrer Studie Patientinnen einschloss, welche unter einem niedrigerem Tumorstadium litten.

Chai et al. berichten, dass eine radikale Hysterektomie mit adjuvanter Radiatio mit mehr Komplikationen zusammenhängt und kein Überlebensvorteil gegenüber einer alleinigen Radiatio bietet. (CHAI et al., 2014)

Ebenso wird in der Arbeit von Kokka et al. beschrieben, dass eine neoadjuvanten Radiatio mit anschließender Hysterektomie gegenüber einer alleinigen Radiatio keinen Vorteil in Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Überlebenswahrscheinlichkeit bringt. (KOKKA et al., 2015)

### **Alleinige Operation**

Die 33 Patientinnen, welche in der Gruppe 4 eingeteilt wurden, unterzogen sich lediglich einer Operation.

Die meisten Patientinnen dieser Gruppe wurden aufgrund eines auffälligen Papanicolau-Tests operiert. Es wurde im Rahmen einer histopathologischen Untersuchung eine Konisation durchgeführt. Die häufigsten Tumorstadien sind T1a1 und T1b1. Leitliniengerecht sollten Patientinnen mit dem Tumorstadium T1a1, mit bis zu einem Risikofaktor, eine einfache Hysterektomie erhalten. Bei bestehendem Kinderwunsch ist in diesem Tumorstadium eine Konisation oder Trachelektomie empfehlenswert. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Patientinnen mit dem Tumorstadium T1b1 und negativen pelvinen Lymphknoten sollten sich einer radikalen Hysterektomie unterziehen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

In der retrospektiven Arbeit von Qian et al. wird berichtet, dass bei Patientinnen, erkrankt an einem Zervixkarzinom im Tumorstadium T1a1, eine Konisation als Therapie ausreichend ist. Hierbei ist zu erwähnen, dass jedoch eine R0 Resektion erfolgt sein muss und keine Lymphgefäßinfiltration vorhanden sein darf. (QIAN et al., 2014)

In der vorliegenden Dissertation unterzogen sich 6 Patientinnen einer Konisation, welche als kurative Therapie ausreichend war. Wong et al. berichten in ihrer Arbeit, dass bei einer erfolgten R0 Resektion nach Konisation und einer vorhandenen Tumorgöße kleiner gleich 5 mm im Konisat das Risiko einer Resterkrankung sehr gering ist. (WONG et al., 2016)

Nach der primären Konisation zeigten sich bei einigen Patientinnen positive Resektionsränder. In der Arbeit von Costa et al. wird ausgesagt, dass positive Resektionsränder, Lymphgefäßinfiltration und die Anzahl der infiltrierten Quadranten ein Risikofaktor für das Restbestehen oder den Progress der Erkrankung sind. (COSTA et al., 2009)

Dies und die Häufigkeit des Auftretens des Tumorstadiums T1b1 kann der Grund sein, weshalb die Operation nach Wertheim-Meigs auch in diesem Kollektiv die am häufigsten durchgeführte Operation ist.

Intraoperativ wurden in dieser Gruppe bei 3 Patientinnen intraoperative Komplikationen dokumentiert. Hierbei kam es zu einer Rektumperforation, einer Gefäßverletzung und einer Blasenläsion. Nam et al berichteten in ihrer Arbeit, dass Blasenläsionen einer der häufigsten Komplikationen sowohl einer offenen, als auch einer laparoskopischen radikalen Hysterektomie sei (4,2 und 3,4%). (NAM et al., 2012)

In der Publikation von Hrgovic et al. ist die häufigste intraoperative Komplikation eine Gefäßverletzung mit Blutverlust (47,83%). (HRGOVIC et al., 2006)

Obwohl nur 3 intraoperative Komplikationen in diesem Kollektiv dokumentiert wurden, gleichen sie den Komplikationen, welche in den Arbeiten von Nam et al. und Hrgovic et al. beschrieben werden.

Der präoperative Hämoglobinmittelwert dieser Gruppe lag bei 13,07g/dl, der postoperative Hämoglobinmittelwert bei 11,19 g/dl. Es wurde von einem durchschnittlichen, in den Operationsberichten dokumentierten Blutverlust von 0,16 Litern berichtet. Dieser Blutverlust war geringer als in den Arbeiten von Nam et al. und Hrgovic et al. angegeben. Der Grund hierfür ist, dass es sich bei dem dokumentierten Blutverlust um einen Mittelwert handelt und die Konisationen dieses Kollektivs mit wenig Blutverlust einhergingen.

In Gruppe 4 wurden 4 postoperative Komplikationen dokumentiert. Am häufigsten traten Zystitiden (6,06%) auf. In der Arbeit von Hrgovic et al. wird lediglich von Dysurien nach einer Wertheim-Meigs-Operation berichtet (47,83%). (HRGOVIC et al., 2006)

Der Mittelwert der Hospitalisationsdauer dieses Kollektivs betrug 4,76 Tage. Verglichen mit der Hospitalisationsdauer der Gruppe 1 und den Hospitalisationsdauer in den Arbeiten von Nam et al. und Hrgovic et al. ist diese geringer. Der Grund hierfür ist, dass sich viele Patientinnen einer weniger radikalen Operation unterzogen haben, welche zu kürzeren Hospitalisationszeiten führten. Nach erfolgter Operation kam es in dieser Dissertation zu 4 poststationären Wiederaufnahmen innerhalb 30 Tage. Jeweils 1 Patientin musste aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz als auch unklarer Unterbauchschmerzen wieder aufgenommen werden. 2 Patientinnen litten unter einer R1 Situation, weswegen die Operation komplettiert werden musste.

Dies ist, wie bereits schon berichtet, erforderlich, da ein positiver Resektionsrand negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben kann. (COSTA et al., 2009)

Wie in der Arbeit von Qian et al erwähnt, ist das Risiko für ein erneutes Auftreten des Zervixkarzinoms (als Rezidiv oder Metastase) bei früherkannten Erkrankungen sehr gering. (COSTA et al., 2009; QIAN et al., 2014)

Dies zeigt sich auch in dieser Dissertation durch das einmalige Auftreten einer Lymphknotenmetastase.

Es ist zu beachten, dass in Gruppe 4 zwei Patientinnen eingeteilt wurden, welche aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorstadiums keine postoperative Behandlung erhielten und palliativ behandelt wurden. Dies kann ein Grund für das Auftreten der Fernmetastase bei diesen beiden palliativen Patientinnen sein.

### **Primäre Radiochemotherapie**

Alle 9 Patientinnen, welche in Gruppe 5 eingeteilt sind, unterzogen sich eine kombinierte Radiochemotherapie. Die häufigste dokumentierte Tumorausdehnung ist T4. Leitliniengerecht ist hierbei eine primäre Radiochemotherapie indiziert. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Zu beachten ist, dass es sich bei der Einteilung des Tumorstadiums rein um eine klinische Einschätzung handelt, da es aufgrund der nicht durchgeführten Operation zur keinen histopathologischen Einschätzung kam.

Die kombinierte Radiochemotherapie ist sehr effektiv bei fortgeschrittenen Tumoren. Wang et al. berichten in ihrer Arbeit von einer erhöhten Sensitivität der Radiatio durch die kombiniert gegebene Chemotherapie. Ebenso wird darauf hingewiesen, dass es durch die kombinierte Radiochemotherapie zu einer guten lokalen, als auch systemischen Wirkung der Therapie kommt. (WANG et al., 2011)

Die häufigsten durch die Chemotherapie ausgelösten Komplikationen waren Leukopenien (44,44%).

Die häufigste Komplikation der Radiatio waren Diarrhöen und Zystitiden (jeweils 33,33%).

Wang et al. berichten in ihrer Arbeit ebenso von häufigeren Auftreten von gastrointestinalen Problemen, Knochenmarksdepression und Leukopenien bei Patientinnen, welche eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten im Gegensatz zu Patientinnen, welche sich einer alleinigen Radiatio unterzogen. Laut Wang et al. gibt es aber keinen Unterschied zwischen Radiatio und Radiochemotherapie in Bezug auf Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Proktitis und Zystitis. (IZMAJLOWICZ et al., 2017; WANG et al., 2011)

Bereits bei Diagnosestellung litten 2 Patientinnen unter Fernmetastasen. Im Verlauf kam es bei drei Patientinnen zur Fernmetastasierung des Zervixkarzinoms. Obwohl alle Patientinnen dieses Kollektivs bei Diagnosestellung bereits unter einem fortgeschrittenen Zervixkarzinom litten und bereits zwei Patientinnen palliativ behandelt wurden, so ist erwähnenswert, dass lediglich eine Patientin an der Erkrankung des Zervixkarzinoms verstorben ist. Dies zeigt, wie in einer Arbeit von Datta et al. bereits aufgezeigt, dass eine alleinige Radiochemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Zervixkarzinom das Überleben, die Vollremission und die lokale Tumorkontrolle signifikant gegenüber der Gruppe, welche eine alleinige Radiatio erhielten, verbessert. (DATTA et al., 2017)

In Bezug auf das Überleben wird diese Aussage von Percy et al. unterstützt. (PEARCEY et al., 2007)

Dem gegenüber wird in der Arbeit von Srivastava von keinem Vorteil einer Radiochemotherapie gegenüber einer alleinigen Radiatio gesprochen. (SRIVASTAVA et al., 2013)

Lim et al. fügen hinzu, dass eine pelvine Lymphknoteninfiltration und ein niedriger Hämoglobinwert sich schlecht auf die Krankheitsbehandlung und die Überlebenszeit im Rahmen einer kombinierten Radiochemotherapie auswirken. (LIM, SIA, 2012)

### **Primäre Radiatio**

Gruppe 6 umfasst 8 Patientinnen, welche sich einer primären Radiatio unterzogen. Da alle Patientinnen unter einem fortgeschrittenem Tumorstadium erkrankt waren und bereits die Hälfte der Patientinnen zu Beginn ihrer Therapie unter Fernmetastasen litten, ist bei der Therapie von einer palliativen Behandlungssituation auszugehen. (LEITLINIENPROGRAMM ONKOLOGIE et al., 2014)

Einer Patientin dieser Gruppe wurde in der interdisziplinären Tumorkonferenz eine alleinige Radiochemotherapie empfohlen. Die Patientin lehnte die Chemotherapie ab und unterzog sich lediglich einer Radiatio, weshalb sie in Gruppe 6 aufgeführt ist.

Die häufigste aufgetretene Komplikation der bestrahlten Patientinnen waren Zystitiden (37,5%) Anders als in Gruppe 5, in welcher Patientinnen eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, ist die Toxizität auf den gastrointestinalen Trakt geringer, weshalb in dieser Gruppe Patientinnen weniger unter Diarrhöen litten (12,5%). Dies wird, wie bereits beschrieben, in der Arbeit von Wang et al. erwähnt. (WANG et al., 2011)

Im Verlauf der Therapie erkrankten weitere 3 Patientinnen an Fernmetastasen des Zervixkarzinoms. Vergleicht man die Metastasierungshäufigkeiten dieses Kollektivs mit dem der Gruppe 5, so ist ein häufigeres Erkranken an Metastasen der Gruppe 6 erkennbar. Erklärungsansätze

sind einerseits das fortgeschrittene Tumorstadium des Zervixkarzinoms, andererseits die in der Arbeit von Wang et al. berichtete bessere systemische Wirkung einer kombinierten Radiochemotherapie. (WANG et al., 2011)

Kobayashi et al. berichten in ihrer Arbeit von einer guten lokalen Wirkung der Radiatio. Es wird aber hinzugefügt, dass durch die fehlende systemische Wirkung der Radiatio Fernmetastasen nur durch eine systemische Therapie eingeschränkt werden können. (KOBAYASHI et al., 2016)

In der Arbeit von du Toit et al., in welcher mehr Patientinnen eine Radiatio als eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten, ist ein signifikante Lebensqualitäterhöhung der Patienten mit kombinierter Radiochemotherapie gegeben. Es zeigte sich jedoch, dass diese Patientinnen unter erhöhten Toxizitäten litten.

Nach der Aussage von Toit et al. ist also abzuwägen, ob sich Patientinnen in einer palliativen Behandlungssituation höheren Toxizitäten für eine bessere Lebensqualität aussetzen sollen. (DU TOIT, KIDD, 2015)

### **Keine Therapie**

Die zwei Patientinnen, welche in Gruppe 7 eingeteilt sind, verweigerten die Therapie. Eine Patientin litt unter dem Tumorstadium T3-T4, die andere Patientin litt unter dem Tumorstadium T4. Beide Patientinnen litten bereits bei Erstdiagnose unter Fernmetastasierung. Eine Patientin ist innerhalb eines Monats nach Diagnosestellung verstorben. Zur anderen Patientin dieser Gruppe liegen keine Daten vor.

### **Vergleich zwischen laparoskopischer und offener radikaler Hysterektomie**

Patientinnen, welchen eine radikale Hysterektomie empfohlen wird, können sich entweder einer offenen oder laparoskopischen Operation unterziehen.

Mehrere Jahre wurde in der Literatur berichtet, dass bei Patientinnen mit früh erkanntem Zervixkarzinom die laparoskopische radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs eine sichere onkologische Alternative zur offenen radikalen Hysterektomie darstellt. (CAI et al., 2016; CAO et al., 2015; DIVER et al., 2017; LIM et al., 2013; MALZONI et al., 2009; WANG et al., 2016; XIAO, ZHANG, 2015; ZHAO et al., 2017b)

Es zeigte sich, dass laparoskopisch operierte Patientinnen unter weniger intra- als auch postoperativen Komplikationen leiden. Ebenso weist die laparoskopische radikale Hysterektomie

weniger intraoperativen Blutverlust auf und die Erholungszeit ist geringer als die der Patientinnen, welche durch eine offenen radikalen Hysterektomie behandelt werden. (CAI et al., 2016; CAO et al., 2015; MALZONI et al., 2009; NAM et al., 2012; WANG et al., 2016)

Zusätzlich wird berichtet, dass die laparoskopische radikale Hysterektomie eine geringere Morbidität aufweist als eine offene radikale Hysterektomie. (CAI et al., 2016; DIVER et al., 2017)

In der Arbeit von Cao et al. wird aufgezeigt, dass die laparoskopisch radikale Hysterektomie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Rezidivrate gleich dem der offenen radikalen Hysterektomie ist. (CAO et al., 2015)

Ramirez et al. veröffentlichen in ihrer prospektiv-randomisierten Studie, dass laparoskopisch operierte Patientinnen ein geringeres krankheitsfreies- und Gesamtüberleben gegenüber Patientinnen haben, welche sich einer offenen radikalen Hysterektomie unterziehen. Ebenso wird von Ramirez et al. erwähnt, dass Patientinnen, welche durch eine laparoskopische radikalen Hysterektomie behandelt werden, häufiger unter Lokalrezidiven des Zervixkarzinoms litten. (RAMIREZ et al., 2018)

In dieser Dissertation erlitten sieben Patientinnen, welche durch eine laparoskopische Operation nach Wertheim-Meigs oder PIVER II behandelt wurden nach durchschnittlich 20,43 Monaten ein Rezidiv des Zervixkarzinoms.

Zwölf Patientinnen, bei denen der Zugangsweg aufgrund extern durchgeführter radikales Hysterektomie unbekannt war, erlitten durchschnittlich nach 28,75 Monaten ein Rezidiv des Zervixkarzinoms.

Da die Operationen durch einen unbekanntem Operationszugangsweg außerhalb des Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt wurden, werden diese Operationen als offene radikale Hysterektomie angenommen und gewertet

Vergleicht man diese Daten mit den Daten der Arbeit von Ramirez et al. so wird deutlich, dass die Rezidivrate der offen operierten Patientinnen in dieser Dissertation bedeutend höher ist. Ein möglicher Grund hierfür ist die begrenzte Anzahl an Patientinnen in dieser Arbeit, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wird. Hinzuzufügen ist, dass Ramirez et al. in ihrer Arbeit lediglich Patientinnen einschlossen, welche unter einen Zervixkarzinom in den FIGO Stadien IA1, IA2 und IB1 litten. In dieser Dissertation ist dieses Einschlusskriterium nicht berücksichtigt. (RAMIREZ et al., 2018)

Des Weiteren wurden die laparoskopisch operierten Patientinnen anhand ihrer primären Tumorgroße in 2 Gruppen unterteilt und im Hinblick auf ihre Rezidivrate untersucht.

Patientinnen in dieser Arbeit haben eine signifikant niedrigere Rezidivrate, wenn sie eine primäre Tumorgröße <2cm haben. Chang et al. berichteten in ihrer Arbeit, dass durch einen größeren Primärtumor das Risiko eines Rezidivs ansteigt. Ebenso wird berichtet, dass bei längerem krankheitsfreien Überleben die Bedeutung der initialen Tumorgröße abnimmt. (CHANG et al., 2016). Ho et al. berichten in ihrer Arbeit, dass die Tumorgröße eine Signifikanz zur Rezidivrate darstellt. (HO et al., 2004)

Untersucht man die 2 Patientengruppen im Hinblick auf ihre Todesrate, so besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Keine Patientin, welche einen Primärtumor <2cm hatte starb im Laufe der Nachbeobachtungszeit. 12 Patientinnen mit einer primären Tumorgröße >2cm starben.

In den Arbeiten von Chang et al. wird berichtet, dass Patientinnen mit einer fortgeschrittenen Tumorgröße ein signifikantes Risiko haben, an einem Zervixkarzinom zu versterben. (CHANG et al., 2016)

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Patientinnen, welche an einem Zervixkarzinom erkrankten anhand der erhaltenen Therapie auf therapieabhängigen Morbiditäten untersucht. Die im Gesamtkollektiv (n=156) häufigste durchgeführte Operation war die Operation nach Wertheim-Meigs (67,15%). 21 der 137 operierten Patientinnen (15,32%) litten unter intraoperativen Komplikationen. Die am häufigsten dokumentierte Komplikation war hierbei die Blasenläsion (5,11%). Trotz der Radikalität der Wertheim-Meigsschen-Operation wurde ein geringer Blutverlust von 0,2 Liter im Gesamtkollektiv dokumentiert.

Ebenso wurden die Rezidivraten in Abhängigkeit vom Operationszugangsweg einer radikalen Hysterektomie aufgezeigt. 12 Patientinnen (36,37%) welche sich einer offenen radikalen Hysterektomie unterzogen, litten nach  $28,75 \pm 18,98$  Monaten an einem Rezidiv des Zervixkarzinoms. In der Gruppe der laparoskopischen radikalen Hysterektomien litten 7 Patientinnen (9,89%) nach durchschnittlich  $20,43 \pm 5,21$  Monaten unter einem Rezidiv.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde ein relativ großes Kollektiv von 156 Patientinnen untersucht. Weitere vergleichbare Publikationen sind in der Literatur spärlich zu finden.

Einschränkend ist zu dieser Dissertation zu erwähnen, dass es sich um eine retrospektive Auswertung und monozentrischen Daten des Universitätsklinikums des Saarlandes handelt.

Künftig werden weitere Angaben zur therapiebedingten Morbiditäten in diesen spezifischen Subgruppen aus größeren Kollektiven benötigt.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Bergauer F, Maaßen V, Pietschmann D (2013). Benigne und maligne Veränderungen der Cervix uteri. In *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, Weyerstahl T, M Stauber, eds. (Thieme).
2. Cai J, Yang L, Dong W, Wang H, Xiong Z, Wang Z (2016) Retrospective comparison of laparoscopic versus open radical hysterectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 132:29-33
3. Cao T, Feng Y, Huang Q, Wan T, Liu J (2015) Prognostic and Safety Roles in Laparoscopic Versus Abdominal Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 25:990-998
4. Chai Y, Wang T, Wang J, Yang Y, Gao Y, Gao J, Gao S, Wang Y, Zhou X, Liu Z (2014) Radical hysterectomy with adjuvant radiotherapy versus radical radiotherapy for FIGO stage IIB cervical cancer. *BMC Cancer* 14:63
5. Chang C, Chen J, Chang WY, Chiang AJ (2016) Tumor Size Has a Time-Varying Effect on Recurrence in Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 20:317-320
6. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis C (2013) Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis.
7. Costa S, Marra E, Martinelli GN, Santini D, Casadio P, Formelli G, Pelusi C, Ghi T, Syrjanen K, Pelusi G (2009) Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 19:33-38
8. Datta NR, Stutz E, Liu M, Rogers S, Klingbiel D, Siebenhuner A, Singh S, Bodis S (2017) Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 145:374-385
9. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2018) ICD-10-GM Version 2018 - Systematisches Verzeichnis.
10. Diver E, Hinchcliff E, Gockley A, Melamed A, Contrino L, Feldman S, Growdon W (2017) Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Cervical Cancer Is Associated With Reduced Morbidity and Similar Survival Outcomes Compared With Laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 24:402-406
11. du Toit GC, Kidd M (2015) Prospective quality of life study of South African women undergoing treatment for advanced-stage cervical cancer. *Clin Ther* 37:2324-2331
12. Durdevic S, Stojanovic S, Pantelic M, Nikolic D, Basta Nikolic M, Mocko Kacanski M (2015) RADICAL HYSTERECTOMY IN SURGICAL TREATMENT OF INVASIVE CERVICAL CANCER AT THE DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS IN NOVI SAD IN THE PERIOD 1993-2013. *Med Pregl* 68:227-233
13. Einstein MH, Rash JK, Chappell RJ, Swietlik JM, Hollenberg JP, Connor JP (2012) Quality of life in cervical cancer survivors: patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment. *Gynecol Oncol* 125:163-167
14. Falcetta FS, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD (2016) Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
15. Fu ZZ, Li K, Peng Y, Zheng Y, Cao LY, Zhang YJ, Sun YM (2017) Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 96:e5853

16. Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L, Williams C, Collingwood M (2005) Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd002225
17. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, Wong FL, Pearcey RG, Joseph PK, Portelance L, Crook J, Jones KD (1999) The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 86:1528-1536
18. Heinzelmann F, Henke G, von Grafenstein M, Weidner N, Paulsen F, Staebler A, Brucker S, Bamberg M, Weinmann M (2012) Adjuvant radiochemotherapy in patients with locally advanced high-risk cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 188:568-575
19. Hiddemann W, Bartram C (2010) *Die Onkologie* (Heidelberg, Springer Medizin Verlag).
20. Ho CM, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Shih BY, Chang SC (2004) Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 93:458-464
21. Hrgovic Z, Erman Vlahovic M, Habek D, Milojkovic M, Vukovic Bobic M, Hrgovic I, Maass N, Bukovic D, Mundhenke C (2006) Complication after Radical Wertheim's Operation. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart:971-975
22. Hsu WC, Chung NN, Chen YC, Ting LL, Wang PM, Hsieh PC, Chan SC (2009) Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage IB and IIA uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 115:41-45
23. Izmajlowicz B, Rusiecka M, Sztuder A, Stepien M, Ignatowicz-Pacyna A, Slocka-Romaniuk B, Mazur Z, Kornafel J (2017) Tolerance of combined radiochemotherapy in cervical cancer patients. *Adv Clin Exp Med* 26:587-594
24. Jhavar S, Hathout L, Elshaikh MA, Beriwal S, Small W, Jr., Mahmoud O (2017) Adjuvant Chemoradiation Therapy for Cervical Cancer and Effect of Timing and Duration on Treatment Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:1132-1141
25. Jung PS, Kim DY, Lee SW, Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH (2015) Clinical Role of Adjuvant Chemotherapy after Radical Hysterectomy for FIGO Stage IB-IIA Cervical Cancer: Comparison with Adjuvant RT/CCRT Using Inverse-Probability-of-Treatment Weighting. *PLoS One* 10:e0132298
26. Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A (2013) *Die Gynäkologie* (Berlin, Heidelberg, Springer Medizin).
27. Kim SW, Chun M, Ryu HS, Chang SJ, Kong TW, Oh YT, Kang SH (2017) Long-term results of early adjuvant concurrent chemoradiotherapy for high-risk, early stage uterine cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer* 17:297
28. Kinney WK, Alvarez RD, Reid GC, Schray MF, Soong SJ, Morley GW, Podratz KC, Shingleton HM (1989) Value of adjuvant whole-pelvis irradiation after Wertheim hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix with pelvic nodal metastasis: a matched-control study. *Gynecol Oncol* 34:258-262
29. Kobayashi R, Yamashita H, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K (2016) Details of recurrence sites after definitive radiation therapy for cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 27:e16
30. Koensgen D, Sehouli J, Belau A, Weiss M, Stope MB, Grokopf V, Eichbaum M, Ledwon P, Lichtenegger W, Zygmunt M, Kohler G, Mustea A (2017) Clinical Outcome of Neoadjuvant Radiochemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Results of an Open Prospective, Multicenter Phase 2 Study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 27:500-506

31. Kokka F, Bryant A, Brockbank E, Powell M, Oram D (2015) Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd010260
32. Landoni F, Maneo A, Cormio G, Perego P, Milani R, Caruso O, Mangioni C (2001) Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 80:3-12
33. Larciprete G, Malandrenis I, Pierro GD, Montagnoli C, Rossi F, Centonze C, Bompiani A, Panetta V, Valli E, Segatore M, Valensise H, Cirese E (2013) Schauta-Amreich Operation vs Piver II Procedure with Pelvic Lymphadenectomy for Cervical Cancer. *Int J Biomed Sci* 9:211-216
34. Lee KB, Kim YS, Lee JM (2018) Oncologic outcomes of adjuvant chemotherapy alone after radical surgery for stage IB-IIA cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol* 29:e5
35. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2014). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL
36. Lim A, Sia S (2012) Outcomes of chemoradiotherapy in cervical cancer--the Western Australian experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:1431-1438
37. Lim YK, Chia YN, Yam KL (2013) Total laparoscopic Wertheim's radical hysterectomy versus Wertheim's radical abdominal hysterectomy in the management of stage I cervical cancer in Singapore: a pilot study. *Singapore Med J* 54:683-688
38. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV (2005) Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 23:4626-4633
39. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Fusco A, Malzoni C (2009) Total laparoscopic radical hysterectomy versus abdominal radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: our experience. *Ann Surg Oncol* 16:1316-1323
40. Marin F, Plesca M, Bordea C, Moga M, Blidaru A (2014) Types of radical hysterectomies. *J Med Life* 7:172-176
41. Matsuo K, Shimada M, Aoki Y, Sakamoto M, Takeshima N, Fujiwara H, Matsumoto T, Mikami M, Sugiyama T (2017) Comparison of adjuvant therapy for node-positive clinical stage IB-IIB cervical cancer: Systemic chemotherapy versus pelvic irradiation. *Int J Cancer* 141:1042-1051
42. Misra S, Lal P, Kumar Ep S, Rastogi N, Tiwari A, Singh S, Das KJM, Kumar S (2018) Comparative assessment of late toxicity in patients of carcinoma cervix treated by radiotherapy versus chemo-radiotherapy - Minimum 5 years follow up. *Cancer Treat Res Commun* 14:30-36
43. Morrow C, Shingelton H, Austin J, Averette H, Girtanner R, Webb M, Masterson J, Morley G (1980) Is pelvic radiation beneficial in the postoperative management of stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix with pelvic node metastasis treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy? A report from the Presidential Panel at the 1979 Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 10:105-110
44. Nakamura K, Kitahara Y, Satoh T, Takei Y, Takano M, Nagao S, Sekiguchi I, Suzuki M (2016) Analysis of the effect of adjuvant radiotherapy on outcomes and complications after radical hysterectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer patients with intermediate risk factors (GOTIC Study). *World J Surg Oncol* 14:173

45. Nam JH, Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT (2012) Laparoscopic versus open radical hysterectomy in early-stage cervical cancer: long-term survival outcomes in a matched cohort study. *Ann Oncol* 23:903-911
46. Pearcey R, Miao Q, Kong W, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ (2007) Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 25:2383-2388
47. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr., Alberts DS (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18:1606-1613
48. Qian Q, Yang J, Cao D, You Y, Chen J, Shen K (2014) Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *J Gynecol Oncol* 25:293-300
49. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, Gebiski V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A (2018) Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 379:1895-1904
50. Robert Koch Institut (2016) Krebsgeschehen in Deutschland
51. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (2006) A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:169-176
52. Schiebler T, Korf H-W (2007) *Anatomie* (Heidelberg, Springer Medizin Verlag).
53. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ (1999) 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* 73:177-183
54. Srivastava K, Paul S, Chufal KS, Shamsundar SD, Lal P, Pant MC, Bhatt M, Singh S, Gupta R (2013) Concurrent chemoradiation versus radiotherapy alone in cervical carcinoma: A randomized phase III trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 9:349-356
55. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, Abe M, Hirashima Y (2016) Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 21:741-747
56. Takeshima N, Utsugi K, Hasumi K, Takizawa K (2009) Postoperative adjuvant chemotherapy for node-positive cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 19:277-280
57. Tambaro R, Scambia G, Di Maio M, Pisano C, Barletta E, Iaffaioli VR, Pignata S (2004) The role of chemotherapy in locally advanced, metastatic and recurrent cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 52:33-44
58. Waldmann AE, N, Katalinic, A, (2013) Epidemiology of Malignant Cervical, Corpus Uteri and Ovarian Tumors Current Data and Epidemiological Trends.
59. Wang N, Guan QL, Wang K, Zhou X, Gao C, Yang HT, Ni TG (2011) Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 283:103-108
60. Wang W, Chu HJ, Shang CL, Gong X, Liu TY, Zhao YH, Huang JM, Yao SZ (2016) Long-Term Oncological Outcomes After Laparoscopic Versus Abdominal Radical

- Hysterectomy in Stage IA2 to IIA2 Cervical Cancer: A Matched Cohort Study. *Int J Gynecol Cancer* 26:1264-1273
61. Wittekind CA, H.; Sobin, Leslie H. (2014) *TNM Atlas*, John Wiley & Sons, Incorporated).
  62. Wong AS, Li WH, Cheung TH (2016) Predictive factors for residual disease in hysterectomy specimens after conization in early-stage cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 199:21-26
  63. Xiao M, Zhang Z (2015) Total Laparoscopic Versus Laparotomic Radical Hysterectomy and Lymphadenectomy in Cervical Cancer: An Observational Study of 13-Year Experience. *Medicine (Baltimore)* 94:e1264
  64. Zhao D, Qiu H, Zhang H, Hong L, Zhang G, Xie C (2017a) Treatment results of adjuvant pelvic radiotherapy after radical hysterectomy for low-risk Stage IB1-IIA cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol* 47:1024-1030
  65. Zhao Y, Hang B, Xiong GW, Zhang XW (2017b) Laparoscopic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 27:1132-1144

## 7. Danksagung

Dieses letzte Kapitel möchte ich dazu nutzen, all denen zu danken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

- Ich danke Herrn Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer und Herrn Univ. Prof. Dr. med. Ch. Rube für die Möglichkeit in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin als auch in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie zu promovieren.
- Ein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. I. Juhasz-Böss für die hervorragende zuverlässige Betreuung und die gute Zusammenarbeit, die jederzeit und in vollem Maße möglich war.
- Ich danke Herrn Dr. med. J. Palm für Betreuung im Fachbereich der Strahlentherapie.
- Ich danke Herrn Dr. rer. nat. M. Becker für die Bereitstellung der Daten des Tumorzentrums des Universitätsklinikum des Saarlandes.
- Mein größter Dank gebührt meinen Eltern Sylke Jung-Brandner und Dr. Percy Brandner. Ohne euch wäre all dies gar nicht möglich gewesen. Ihr habt mich in jeder Lebenssituation bedingungslos unterstützt und mich zu der Person gemacht, die ich heute bin. Meine Dankbarkeit hierfür ist nicht in Worte zu fassen.
- Ich danke meiner Schwester Eva Brandner. Danke, dass du stundenlange medizinische Gespräche ausgehalten hast. Auf dass du immer mein Bactus bleibst.
- Zu allerletzt danke ich Etienne Dick. Danke, dass du zu jeder Zeit hinter mir stehst und mich in meinem Vorhaben unterstützt

