

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Gynäkologische Onkologie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Florin-Andrei Taran

Die Analyse der Diskrepanz zwischen prä- und postoperativen histologischen Risikofaktoren beim frühen Zervixkarzinom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Amelie Henrike Mathilde Wingels
aus Aachen, Deutschland

promoviert am 24. Oktober 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professor Dr. med. F. Thangarajah
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. Warm

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Professor Dr. med. F. Thangarajah
Frau Dr. med. J. Adams
Frau Dr. med. M. Rabenstein (IMSB)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde von mir mithilfe von cand. med. Frau Lara Gesemann und den Studienärztinnen Frau Dr. Jana Adams, Frau Dr. Constanze Amir-Kabirian, Frau Dr. Janice Katharina Jeschke und Frau Dr. Caroline Lenz in der Frauenklinik der Universität zu Köln erhoben. Der vorliegende Datensatz wurde von mir mit der Hilfe der Studienärztin Dr. Jana Adams sortiert und zugeordnet. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig mit Beratung durch Frau Dr. Monika Rabenstein, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln. Sofern nicht anders angegeben, sind alle Abbildungen als eigene Darstellungen von mir selbst erstellt worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 14.05.2025

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Thangarajah und Frau Dr. Adams für ihre zuverlässige Betreuung und wertvolle Unterstützung während des gesamten Promotionsverfahrens. Ebenso möchte ich mich herzlich bei dem gesamten Team der AG Zervix für die engagierte Hilfe bei der Datenerhebung bedanken. Ein weiterer Dank richtet sich an das Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik (IMSB) für die kompetente Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern, Großeltern und Schwestern von Herzen danken, die mir in den vergangenen Jahren stets mit Rat, Tat und Zuversicht zur Seite standen. Auch meinem Kölner Umfeld, insbesondere meinen Freundinnen und meinem Freund Thiemo Kruse danke ich sehr für ihre beständige Unterstützung, aufmunternden Worte und liebevolle Begleitung.

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Einführung	10
2.2. Das invasive Zervixkarzinom	11
2.2.1. Epidemiologie	11
2.2.2. Ätiologie	12
2.2.3. Diagnostik	13
2.2.4. Klassifikation	14
2.2.5. Therapie	18
2.2.6. Komplikationen	19
2.2.7. Prognose	20
2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	21
3. MATERIAL UND METHODEN	22
3.1. Studienkollektiv	22
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3. Methoden zur Datenerhebung	23
3.4. Darstellung der Parameter	23
3.5. Statistische Auswertung	27
4. ERGEBNISSE	29
4.1. Präklinische Risikofaktoren und Diagnostik	29
4.1.1. Altersverteilung	29
4.1.2. Body-Mass-Index	30
4.1.3. Raucherstatus	31
4.1.4. HPV-Status	31
4.1.5. Prätherapeutische Konisation	32

4.2.	Tumorklassifikation	32
4.2.1.	Klinisches FIGO-Stadium	33
4.2.2.	Klinisches N- und M-Stadium	33
4.2.3.	Pathologisches T-Stadium	33
4.3.	Histopathologische Parameter	34
4.3.1.	Grading	34
4.3.2.	Veneninvasion	35
4.3.3.	Lymphgefäßinfiltration	36
4.4.	Analyse der Diskrepanzen in Bezug auf präklinische Risikofaktoren und prätherapeutischer Diagnostik	37
4.5.	Follow-Up und Outcome	42
4.5.1.	Beziehung zwischen Diskrepanzen im Grading und rezidivfreiem Überleben	42
4.5.2.	Beziehung zwischen Diskrepanzen in der Veneninvasion und rezidivfreiem Überleben	44
4.5.3.	Beziehung zwischen Diskrepanzen in der Lymphgefäßinfiltration und rezidivfreiem Überleben	44
5.	DISKUSSION	46
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	46
5.2.	Ergebnisdiskussion	46
5.3.	Limitationen und Stärken der Arbeit	54
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	ANHANG	62
7.1.	Abbildungsverzeichnis	62
7.2.	Tabellenverzeichnis	63
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	64

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Adenocarcinoma in situ
BMI	Body Mass Index
Bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
cX	Angabe des klinischen Stadiums
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesions
L	Lymphgefäßinfiltration
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions
N	regionale Lymphknotenausbreitung
M	Metastase
MRT	Magnetresonanztomographie
Pn	Perineuralscheideninfiltration
pX	Angabe des pathologischen Stadiums
R(CH)T	Radiochemotherapie
s.	Siehe
s. o.	Siehe oben
T	Größe des Primärtumors
TVS	Transvaginaler Ultraschall
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V	Veneninvasion

1. Zusammenfassung

Einleitung:

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Diskrepanz zwischen prä- und postoperativen Risikofaktoren beim frühen Zervixkarzinom mit besonderem Fokus auf die histopathologischen Parameter Grading, Lymphgefäßinfiltration und Veneninvasion.

Methoden:

Es wurden Patientinnen der Frauenklinik der Uniklinik Köln retrospektiv untersucht, die zwischen dem 01.01.2015 und 31.12.2022 erstmalig mit einem invasiven Zervixkarzinom diagnostiziert und primär operiert wurden. Diskrepanzen in den histologischen Parametern (konventionelles und binäres Grading, Lymphgefäßinfiltration, Veneninvasion) wurden berechnet und auf Zusammenhänge mit präklinischen Risikofaktoren (Alter, Gewicht, Raucherstatus, HPV-Status) sowie der prätherapeutischen Diagnostik (Konisation) untersucht. Zur übersichtlichen Darstellung der Ergebnisse wurden die Gruppen „kleiner“, „gleich“ und „größer“ hinsichtlich der Diskrepanzen einander tabellarisch gegenübergestellt. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, um Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanzen zu untersuchen.

Ergebnisse:

Das Patientenkollektiv hat ein medianes Alter von 42,5 Jahren und einen medianen BMI von 22,9 kg/m². Von den Patientinnen sind 25,7% Raucher, 96,4% HPV-positiv und 62,5% erhielten eine prätherapeutische Konisation. Alle Patientinnen befinden sich im FIGO- und pT-Stadium ≤2. Eine postoperative Höherbewertung des Tumorgrads („Upgrading“) wurde bei 14,3% (konventionelles Grading) bzw. 7,1% (binäres Grading) festgestellt. Eine postoperative Herabsetzung („Downgrading“) wurde nicht beobachtet. Zusätzlich wurde bei 3,6% der Patientinnen eine Diskrepanz in der venösen Invasion und bei 6,7% in der lymphatischen Infiltration festgestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Vorliegen einer Diskrepanz und den Häufigkeiten der präklinischen Risikofaktoren oder der prätherapeutischen Diagnostik festgestellt. Rezidive traten lediglich in der Gruppe der Patientinnen ohne Diskrepanz auf. Die Kaplan-Meier-Analysen zeigten, sofern aufgrund der geringen Gruppengröße ein Log-Rank-Test durchführbar war, keine signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens zwischen Patientinnen mit und ohne klinisch relevanter Diskrepanz.

Diskussion:

Trotz der Limitationen durch die geringe Fallzahl deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die analysierten Diskrepanzen weder durch präklinische Risikofaktoren noch durch prätherapeutische Maßnahmen beeinflusst werden und keine signifikante prognostische Relevanz für das rezidivfreie Überleben der Patientinnen haben. Für belastbare Ergebnisse sind weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich.

2. Einleitung

2.1. Einführung

Das Zervixkarzinom ist das vierthäufigste Malignom der Frau weltweit und das zwölft häufigste Malignom der Frau in Deutschland¹. Im Jahr 2020 lag in Deutschland die relative 5-Jahresüberlebensrate bei 64%¹.

Die Therapiestrategien des Zervixkarzinoms sind dabei multimodal². Zu Beginn einer Therapie wird entschieden, ob eine primäre Operation oder eine primäre Radio(chemo)therapie durchgeführt wird³. Grundlage dieser Entscheidung ist die prätherapeutische Diagnostik². Sie ist in drei Modalitäten aufgebaut und setzt sich aus der gynäkologischen Untersuchung, Histologie und bildgebenden Diagnostik zusammen². Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt zurzeit klinisch anhand des FIGO-Stadiums, allerdings sollen die Ergebnisse der Biopsie und der radiologischen Bildgebung in die Festlegung des Stadiums und damit in die Entscheidung der primären Therapie mit einfließen². Die prätherapeutische Biopsie wird dabei auf unterschiedliche histopathologische Parameter wie beispielsweise Grading (G), Lymphgefäßinfiltration (L) und Veneninvasion (V) untersucht⁴. Sobald auf Grundlage der prätherapeutischen Diagnostik ein frühes Stadium des Zervixkarzinoms festgestellt wird, ist eine primäre Operation indiziert². Die durch die Operation gewonnen Präparate werden histopathologisch auf die gleichen Parameter zusätzlich des postoperativen Tumorstadiums untersucht⁴. Inwiefern eine Übereinstimmung oder eine Diskrepanz im Sinne einer klinischen Über- bzw. Unterschätzung des invasiven Zervixkarzinoms stattfindet, wurde bisher vor allem in Bezug auf das prä- und postoperativ ermittelte Tumorstadium untersucht⁵⁻⁹. Es konnte gezeigt werden, dass eine Diskrepanz zwischen klinischem (präoperativ) und pathologischem (postoperativ) Tumorstadium eine prognostische Bedeutung für die Patientinnen hat⁵. Dabei wiesen Patientinnen, deren Tumorstadium klinisch unterschätzt wurde, eine höhere Rezidivrate und ein schlechteres Gesamtüberleben auf, verglichen mit Patientinnen, bei denen das Tumorstadium entweder klinisch korrekt eingeschätzt oder überschätzt wurde⁵.

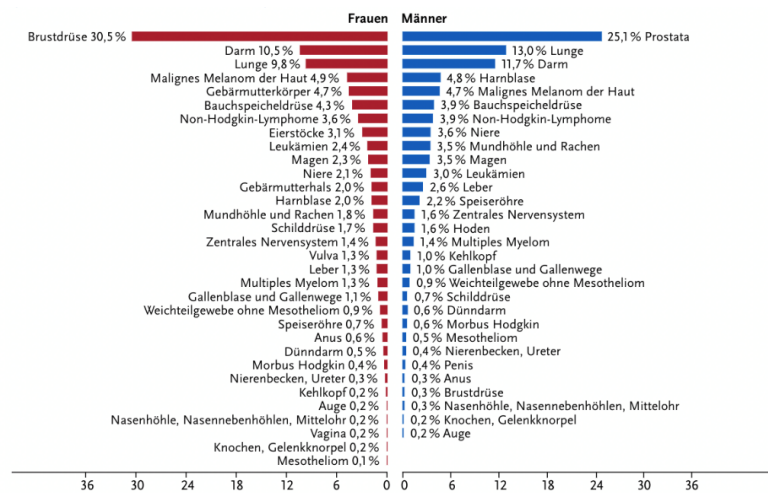
Daten über die Diskrepanz bezüglich der prä- und postoperativen Risikofaktoren Grading, Lymphgefäßinfiltration und Veneninvasion beim invasiven Zervixkarzinom existieren bis heute allerdings nur wenige. Darüber hinaus ist nicht bekannt, inwiefern eine Übereinstimmung oder Diskrepanz eine Auswirkung auf das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen hat. Diese und weitere Fragen sollen im Rahmen der vorliegenden Studie geklärt werden.

2.2. Das invasive Zervixkarzinom

2.2.1. Epidemiologie

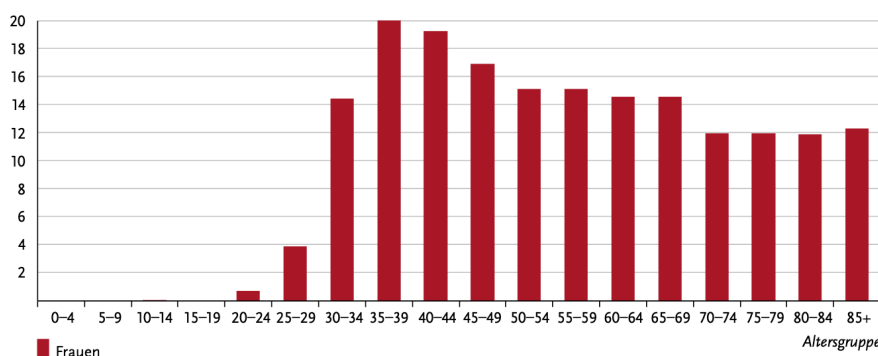
Das Zervixkarzinom zählte im Jahr 2020 weiterhin zum viert häufigsten Malignom der Frau weltweit¹⁰. In Deutschland ist die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms insgesamt rückläufig². Wurde 1971 das Zervixkarzinom noch als häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland definiert, so ist es innerhalb von 39 Jahren bis zum Jahr 2020 auf den 12. Platz der Krebserkrankungen gesunken¹. Wie man der Abbildung 1 entnehmen kann, hat das Zervixkarzinom im Jahr 2020 nur noch einen 2%igen Anteil an der Gesamtinzidenz aller Malignome der Frauen in Deutschland¹.

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs¹



In absoluten Zahlen erkrankten 2020 insgesamt 4.640 Frauen neu am Zervixkarzinom¹. Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose unterscheidet sich in Deutschland kaum von dem mittleren Erkrankungsalter weltweit². In Deutschland liegt es bei 53 Jahren, wobei der Altersgipfel bei Erstdiagnose zwischen 35 und 49 Jahren liegt (s. Abbildung 2)¹. In den letzten 25 Jahren hat sich das Alter bei Erstdiagnose um 15 Jahre verringert².

Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten je 100.000 Frauen in Deutschland 2019-2020



2.2.2. Ätiologie

Die Ätiologie des Zervixkarzinoms ist bis heute nicht endgültig geklärt². Die Genese wird durch viele verschiedene Faktoren mit unterschiedlicher Wertigkeit beeinflusst². Für die Entstehung des Zervixkarzinoms lassen sich demnach verschiedene Risikofaktoren definieren. Man kann die Risikofaktoren in Haupt- und Co-Faktoren einteilen, wobei die Co-Faktoren erneut in genetische und nicht-genetische Risikofaktoren unterteilt werden können².

Der erste Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms ist die Infektion mit karzinogenen High-risk humanen Papillomaviren, worunter die HPV-Typen 16, 18, 6, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73 und 82 gezählt werden¹¹. Den Großteil der High-risk humanen Papillomaviren machen hierbei die HPV-Typen 16 und 18 aus¹². Es konnte nachgewiesen werden, dass in über 99% aller invasiver Zervixkarzinome HPV-DNA vorhanden ist². Ätiologisch kann man demnach die Zervixkarzinomentstehung mit High-risk humanen Papillomaviren in Verbindung bringen. Allerdings haben nur 5-10% aller Patientinnen mit Zervixkarzinom eine persistierende HPV-Infektion und nur 3% aller HPV-infizierter Frauen erkranken tatsächlich an einem Zervixkarzinom¹¹. Daraus resultiert, dass die Infektion mit HPV eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung zur Entstehung eines Zervixkarzinoms ist¹³. Der zweite Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms ist das Vorhandensein von Krebsvorstufen, zu denen Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL), High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL) und das Adenocarcinoma in situ (AIS) gezählt werden².

Zu den nicht-genetischen Cofaktoren zählt das Rauchen, der frühe Beginn sexueller Aktivität, häufig wechselnde Geschlechtspartner und die genitale Infektion mit anderen Krankheitserregern, wie Herpes genitalis, Chlamydien oder Gonokokken¹⁴. Auch immunsupprimierte Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken². Die Immunsuppression kann typischerweise durch eine HIV-Infektion oder die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten entstehen². Darüber hinaus erhöht ein niedriger sozioökonomischer Status, eine schlechte Sexualhygiene, eine hohe Geburtenzahl und die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva das Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms¹⁴⁻¹⁶. Die Entstehung des Zervixkarzinoms unter Einnahme oraler Kontrazeptiva ist aktuell Gegenstand weiterer Forschungen². Zurzeit geht man davon aus, dass die Assoziation indirekt ist und die orale Langzeitkontrazeption einen Einfluss auf den früheren Beginn sexueller Aktivität und die höhere Anzahl wechselnder Geschlechtspartner hat².

Zu den genetischen Cofaktoren zählen unter anderem somatische Variationen^{17,18}. Diese können die Tumorentstehung beispielsweise durch Verhinderung der Elimination einer HPV-Infektion durch das Immunsystem beeinflussen¹⁹. Die klinische Relevanz ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings unklar².

2.2.3. Diagnostik

Die Diagnostik stellt bei der Erkrankung des Zervixkarzinoms die Grundlage der Therapiewahl dar und hat dementsprechend eine wichtige Bedeutung². Ziel ist eine endgültige und genaue Definition des Tumorstadiums, da sich die Therapie nach diesem richtet². Der diagnostische Algorithmus ist in drei Modalitäten aufgebaut und setzt sich aus der gynäkologischen Untersuchung, Histologie und bildgebenden Diagnostik zusammen². Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt zurzeit klinisch, allerdings dürfen die Ergebnisse der Biopsie und der radiologischen Bildgebung in die Festlegung des Stadiums mit einfließen². Zusätzlich sollten im Rahmen der Diagnostik und der daraus folgenden Therapieplanung der Patientenwunsch, die Lebenssituation, individuelle Risikofaktoren, ein Schwangerschaftswunsch und bestehende Schwangerschaften berücksichtigt werden².

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsrichtlinien wird die Primärdiagnostik durchgeführt². Diese beinhaltet eine gynäkologische Untersuchung, die sich aus einer gynäkologischen Tast- und Spekulumuntersuchung inklusive eines transvaginalen Ultraschalls (TVS), der Zytologie und ab dem 35. Lebensjahr einer HPV-Testung zusammensetzt². Falls im Rahmen der Primärdiagnostik zytologische Auffälligkeiten festgestellt werden, sollte im Folgenden eine Differentialkolposkopie mit einer gezielten Gewebeprobe-Abnahme erfolgen². Sofern die Läsion kolposkopisch gut einsehbar ist, wird empfohlen, eine diagnostische beziehungsweise therapeutische Konisation oder Exzision durchzuführen². Diese weiterführenden Maßnahmen führen zu einer histologischen Diagnose, die die Definition des FIGO-Stadiums ermöglicht und zusammen mit der Primärdiagnostik richtungsweisend für den Algorithmus der weiterführenden Diagnostik ist².

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik stehen zwei unterschiedliche Algorithmen zur Verfügung, die sich anhand der Höhe des FIGO-Stadiums unterscheiden².

Der erste Algorithmus behandelt die weiterführende Diagnostik bei einem FIGO-Stadium \leq IIB². Die gynäkologische Untersuchung und Entnahme einer Biopsie inklusive histologische Aufarbeitung sollte bereits im Rahmen der Primärdiagnostik erfolgt sein (s.o.). Die weiterführende Diagnostik wird dementsprechend primär durch die radiologische Bildgebung und das operative Staging abgedeckt². In der bildgebenden Diagnostik sind ein vaginaler Ultraschall und ein Ultraschall der Nieren obligat². Diese sollen die lokale Tumorausbreitung festlegen und eine Harntransportstörung ausschließen. Ab dem FIGO-Stadium IB2 sollte zudem ein MRT des Beckens zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung erfolgen². Hierbei ist das MRT dem CT in der Ersteinschätzung des Primärtumors und der Invasion von Nachbarorganen überlegen, da es eine bessere Differenzierung der Primärtumorgöße und der Infiltration von Parametrium und Lymphknoten ermöglicht^{20–23}. Zusätzlich sollte bei allen Patientinnen ab einem FIGO Stadium IB2 zur Beurteilung der extrapelvinen Ausbreitung ein CT-Thorax und -Abdomen erfolgen². Ab einem FIGO-Stadium von IA1 mit mindestens zwei

therapie- bzw. prognoserelevanten Risikofaktoren (s. Kapitel 2.2.7) sollte zudem ein operatives Staging in Betracht gezogen werden². Dies ist vor allem in solchen Situationen indiziert, in denen die Bildgebung keine klaren Ergebnisse liefern kann². Die bildgebenden Verfahren weisen insbesondere in Bezug auf die sichere Erkennung von Lymphknotenmetastasen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität auf^{2,24}. Demnach ermöglicht das operative Staging durch die Gewinnung histologischer Informationen eine bessere Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten, des Peritoneums und der lokalen Tumorausbreitung². Dadurch kann die Stadiumseinteilung verbessert, eine genauere Therapieplanung realisiert und die Auswirkungen der Erkrankung auf Morbidität und Mortalität reduziert werden². Dementsprechend gewinnt das operative Staging immer mehr an Bedeutung. Es wird mittels einer intraoperativen Schnellschnittuntersuchung der Lymphknoten durchgeführt². Diese erfolgt entweder als systemische Lymphonodektomie oder als alleinige Sentinel-Lymphonodektomie². Intraoperativ fällt daraufhin die Entscheidung über das weitere primäre Therapieregime².

Der Algorithmus der weiterführenden Diagnostik ab einem FIGO-Stadium >IIB ist bis auf wenige Unterschiede nahezu identisch². Im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung ist die Kolposkopie aller Voraussicht nach nicht mehr notwendig, da der Tumor bereits makroskopisch beurteilbar sein wird². Auch eine Konisation wird aufgrund der Tumorgroße nicht mehr empfohlen². Des Weiteren ist im Rahmen der bildgebenden Diagnostik bei einer fortgeschrittenen Erkrankung eine Rekto- bzw. Zystoskopie indiziert und eine Ultraschalluntersuchung des Skalenus wird empfohlen².

2.2.4. Klassifikation

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt nach der aktuell gültigen WHO-Klassifikation². Die Mehrzahl aller invasiven Zervixkarzinome stellen Plattenepithelkarzinome mit einem Anteil von 80% und Adenokarzinome mit einem Anteil von 5-20% dar²⁵. Andere Tumorentitäten sind selten².

Das Zervixkarzinom kann sowohl nach TNM als auch nach FIGO klassifiziert werden². Die TNM-Klassifikation wird durch die UICC (Union Internationale Contre le Cancer) veröffentlicht². Sie basiert auf anatomischen Grundlagen und umfasst die Größe des Primärtumors T, die regionale Lymphknotenausbreitung N und das Vorhandensein von Metastasen M²⁶. Darüber hinaus gibt es weitere, TNM-relevante Parameter, die in 2.2.4.3 erläutert werden². Die FIGO-Klassifikation wird durch die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) zur Einteilung gynäkologischer Tumore veröffentlicht²⁷. Sie teilt gynäkologische Tumoren in insgesamt fünf Stadien ein²⁷. In der folgenden Tabelle 1 kann man die genaue Einteilung des Zervixkarzinoms nach der TNM-Klassifikation und den FIGO-Stadien entnehmen².

Tabelle 1: Darstellung der TNM-Klassifikation und der FIGO-Stadien zur Einteilung des Zervixkarzinoms²

TNM-Klassifikation	FIGO-Stadien	Ausbreitungsgrad
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
0		Kein Anhalt für Primärtumor
Tis		Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
T1a	IA	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis max. 5,0mm Tiefe
T1a1	IA1	Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe
T1a2	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0mm, aber nicht mehr $\leq 5,0$ mm
	IB	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $>T1a2/ IA2$
T1b1	IB1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 2,0$ cm in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $>2,0$ cm aber $\leq 4,0$ cm in größter Ausbreitung
Tb3	IB3	(makroskopisch) sichtbare Läsion, $>4,0$ cm in größter Ausdehnung
	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $>4,0$ cm in größter Ausdehnung

T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus, und/oder befällt das untere Drittel der Vagina, und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgröße und -ausbreitung
pN1	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten
pM1	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht)
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

Legende:

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten:

NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen:

cM0 = klinisch keine Fernmetastasen

cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar

pM0 = histologisch keine Fernmetastasen

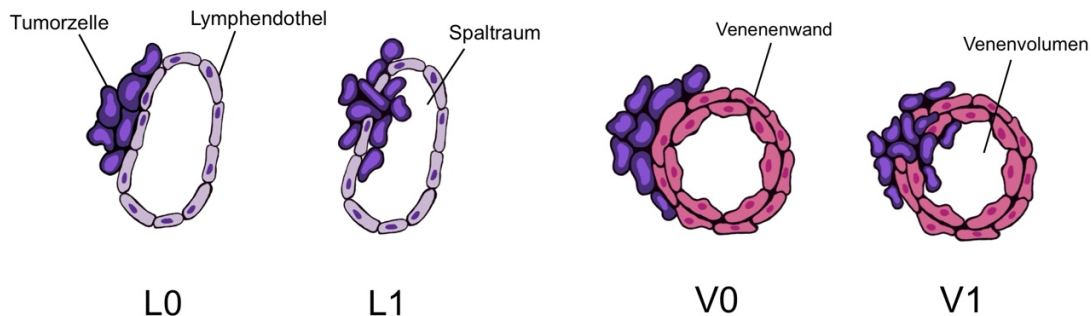
pM1 = histologisch gesicherte Fernmetastasen

Die Einteilung von Karzinomen erfolgt sowohl klinisch (präoperativ) als auch pathologisch (postoperativ)²⁸. Das klinische Stadium wird nach der primär- und weiterführenden Diagnostik definiert, wohingegen das pathologische Stadium erst nach einer operativen Exploration und histologischen Untersuchung festgelegt werden kann²⁸. Das pathologische Stadium ist resultierend das korrigierte klinische Stadium. Eine Diskrepanz zwischen dem klinischen und pathologischen Stadium zeigt demnach die Lücken der primär- und weiterführenden

Diagnostik auf. Sowohl das klinische als auch pathologische Stadium der Karzinomkrankung sollte in der Krankengeschichte des Patienten vermerkt sein²⁸.

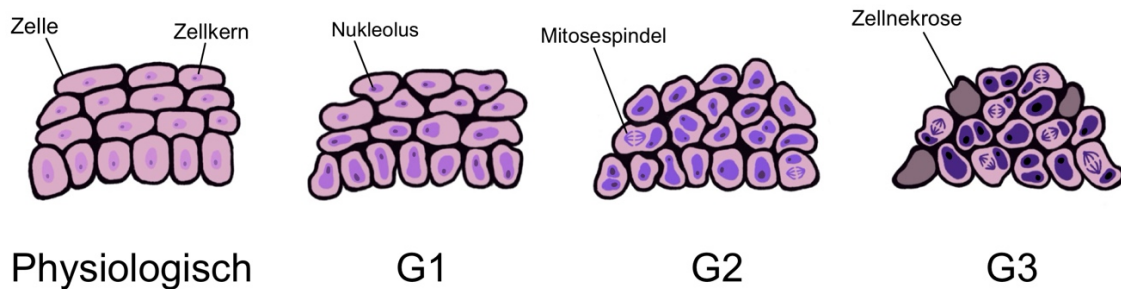
Über die TNM-Klassifikation hinaus gibt es weitere relevante Parameter, die die Therapiestrategie beeinflussen². Darunter fallen unter anderem die Lymphgefäßinfiltration L und die Veneninvasion V². Die Lymphgefäßinfiltration definiert den Nachweis von Tumorzellen in eindeutig von Lymphendothel ausgekleideten Spalträumen². Die Veneninvasion kennzeichnet das Vorhandensein einer Tumorzellinfiltration innerhalb des Venenvolumens oder der Venenwand². Die folgende Abbildung 3 soll die histologischen Parameter L und V schematisch darstellen.

Abbildung 3: Schematische Darstellung der histologischen Parameter L und V



Des Weiteren kann man zur histopathologischen Einteilung des Zervixkarzinoms das Grading G heranziehen². Unter dem konventionellem Grading versteht man die Einteilung des Tumors anhand der Zellhistologie und Gewebearchitektur in 3 Stadien G1-G3²⁸. Dabei weist ein geringes Grading (G1) auf eine bessere Differenzierung des Tumors hin, wohingegen ein höheres Grading (G3) auf eine geringere Differenzierung und damit aggressiveres Verhalten des Tumors hinweist und demnach mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist²⁸. Bezüglich des Zervixkarzinoms wird zudem über die Etablierung eines binären Gradingssystems mit Einteilung der Plattenepithelkarzinome in Low- und High-grade diskutiert, um möglicherweise eine bessere prognostische Unterscheidung zu gewährleisten²⁹. In der folgenden Arbeit wird das binäre Grading als G1+G2 vs. G3 definiert (s. Kapitel 3.4). Die Zellen des Zervixkarzinoms können auf malignes Verhalten überprüft werden, indem man das Ausmaß der Kernpleomorphie, die Nukleolengröße, die Mitosezahl und das Auftreten von Nekrosen untersucht²⁹. Die folgende Abbildung 4 dient zur schematischen Darstellung des histologischen Risikofaktors G nach konventionellem Grading.

Abbildung 4: Schematische Darstellung des histologischen Parameters G nach konventionellem Grading

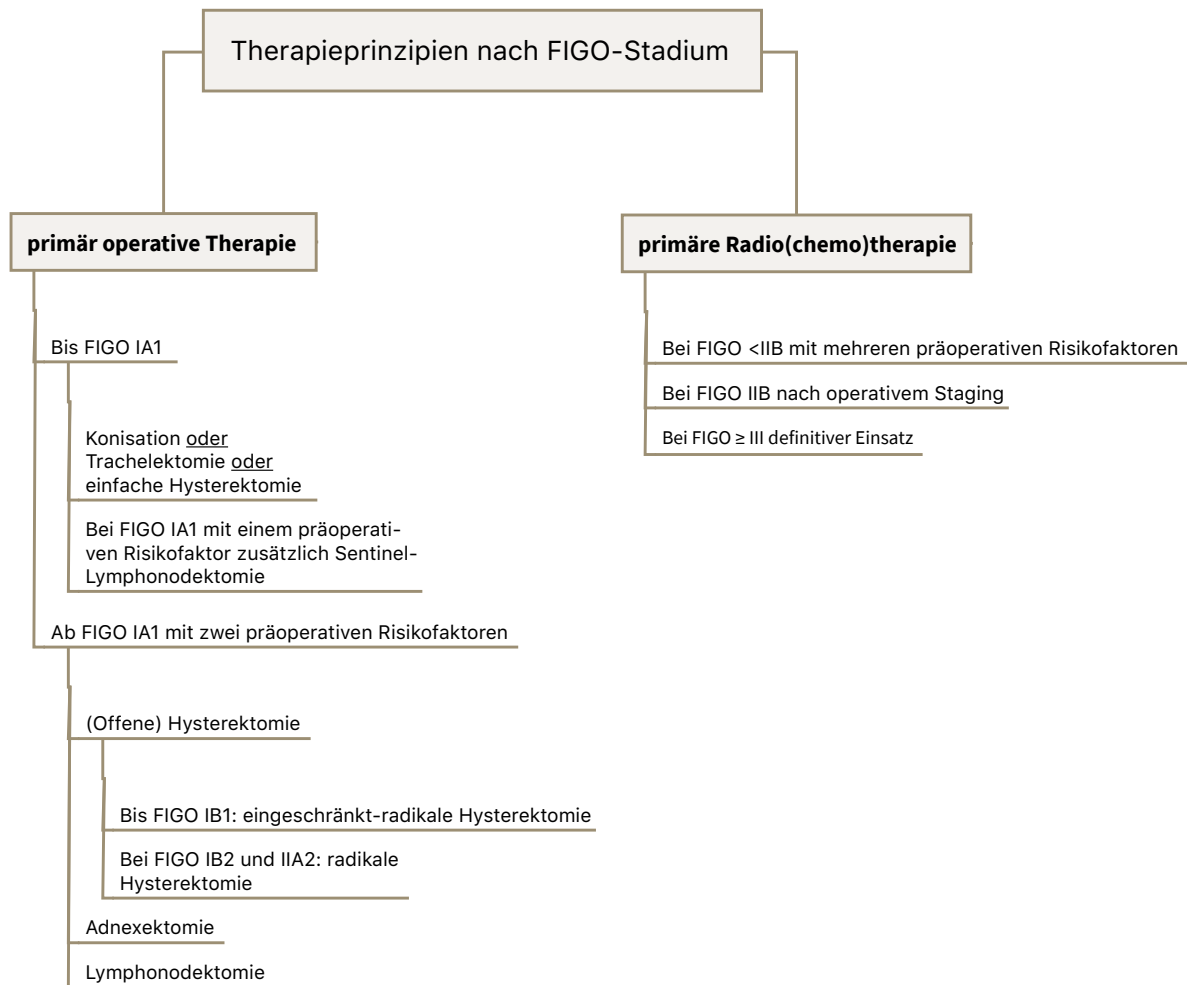


2.2.5. Therapie

Die Entscheidung über eine adäquate Therapie wird generell interdisziplinär getroffen². Es gibt mehrere Entscheidungskriterien, die bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden sollten². Darunter zählen unter anderem die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, der Allgemeinzustand der Patientin inklusive ihrer individuellen Risikofaktoren und Lebenssituation, der Menopausenstatus und der Kinderwunsch der Patientin². Zentraler Bestandteil der Therapieentscheidung ist zudem das festgelegte klinisch/histologische Tumorstadium mit Einbezug des Lymphknotenstatus und der prognose- bzw. therapielevanten Risikofaktoren der Patientin (s. Kapitel 2.2.7)². Ziel ist die Vermeidung einer Über- bzw. Untertherapie². Zudem sollte aufgrund der erhöhten Komorbidität bei der Kombination mehrerer Therapien möglichst nur ein primäres Therapieverfahren eingesetzt werden². Dies bezeichnet man auch als unimodales Therapieprinzip.

Es gibt zwei Möglichkeiten der primären Therapie des nicht fernmetastasierten Zervixkarzinoms: entweder kann eine primäre Operation oder eine primäre Radio(chemo)therapie (R(CH)T) durchgeführt werden². Grundsätzlich werden Zervixkarzinome in niedrigen Tumorstadien (FIGO ≤IIA) primär operativ therapiert, wohingegen Zervixkarzinome in höheren Stadien (ab FIGO IIB) primär mittels einer R(CH)T therapiert werden². Bei weit fortgeschrittenen Karzinomen des FIGO-Stadiums IVA muss ein individuelles Therapieregime festgelegt werden². Die folgende Abbildung 5 zeigt die stark vereinfachte, stadienabhängige Therapie des Zervixkarzinoms.

Abbildung 5: Stark vereinfachte Darstellung der primären Therapie des Zervixkarzinoms nach FIGO-Stadium²



2.2.6. Komplikationen

Nach der Primärtherapie kann ein erneutes, lokalisiertes Fortschreiten des Tumors erfolgen². Wenn dies nach einer kompletten Remission auftritt, spricht man von einem Rezidiv². Die Rezidivrate des Zervixkarzinoms liegt mit Einbezug aller Tumorstadien und Therapieformen zwischen 22 und 31%^{30,31}. 58% der Rezidive werden innerhalb des ersten Jahres und bis zu 82% aller Rezidive bis einschließlich des zweiten Jahres nach abgeschlossener Primärtherapie diagnostiziert^{31,32}. Damit treten mehr als drei Viertel aller Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach abgeschlossener Primärtherapie auf. Zu den Risikofaktoren eines Rezidivs zählen unter anderem ein hohes FIGO-Stadium, ein Alter bei Erstdiagnose unter 45 Jahren, der histologische Subtyp, eine Lymphgefäßinfiltration und ein wiederholt positiver HPV-Test^{30,32–35}.

2.2.7. Prognose

Die Prognose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert². So stirbt derzeit circa eine von 340 Frauen an einem Zervixkarzinom; vor 30 Jahren waren es mehr als doppelt so viele². Im Jahr 2021 konnten insgesamt 1.535 Sterbefälle registriert werden, im Jahr 2020 lag die relative 5-Jahresüberlebensrate der Patientinnen mit Zervixkarzinom in Deutschland bei 64%¹. Dabei ist die Prognose vor allem von histologischen Prognosefaktoren abhängig, wobei auch das Vorliegen eines Rezidivs prognostisch relevant ist². Demnach überleben lediglich 6% der Patientinnen mit Rezidiv drei oder mehr Jahre³¹. Zu den etablierten bzw. sicheren histologischen Prognosefaktoren zählt man des Weiteren die Höhe des Tumorstadiums, die Tumorgöße unabhängig des Tumortyps, das Vorhandensein positiver Resektionsränder nach radikaler Hysterektomie und den Nachweis pelviner bzw. paraaortaler Lymphknotenmetastasen². Dabei gilt je höher das Tumorstadium und die Tumorgöße, desto schlechter die Prognose³⁶. Auch der Nachweis pelviner und/oder paraaortaler Lymphknotenmetastasen spricht für eine deutlich reduzierte 5-Jahresüberlebensrate². Sobald positive Resektionsränder vorliegen, hat dies eine weitere negative prognostische Bedeutung für die Patientin². Diese ungünstige Prognose kann jedoch durch eine adjuvante Strahlentherapie oder Radio(chemo)therapie relativiert werden³⁷.

Die restlichen, im Folgenden vorgestellten morphologischen Prognosefaktoren werden als unsicher bzw. unklar definiert, da sie als Einzelfaktoren keine nachgewiesene prognostische Relevanz besitzen². Nur die Kombination mindestens zweier solcher Faktoren hat eine Auswirkung auf die Prognose und die Therapie der Patientin². Unter die unsicheren Prognosefaktoren fallen der histologische Tumortyp, die Lymphgefäß- und Perineuralscheideninfiltration, die Veneninvasion, die Infiltrationstiefe, der Unterschied zwischen Mikro- und Makrometastasen in pelvinen Lymphknotenmetastasen und der HPV-Status beim Adenokarzinom². Auch das Grading wird zu den unsicheren morphologischen Prognosefaktoren gezählt².

Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die oben beschriebenen histologischen Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim Zervixkarzinom >T1a.

Tabelle 2: Übersicht der histologischen Risiko-/ Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim Zervixkarzinom >T1a²

	<u>Risiko-/ Prognosefaktor</u>	<u>Therapierelevanz</u>
Tumorstadium (T- Status)	Ja	Ja
Pelvine Lymphknotenmetastasen (N-Status)	Ja	Ja
Paraaortale Lymphknotenmetastasen (M-Status)	Ja	Ja
Tumorgröße	Ja	Ja
Resektionsränder	Ja	Ja
Tumortyp	Ja (nur neuroendokrin)	Ja (nur neuroendokrin)
Pn-Status	Unklar	Nein
L-Status	Unklar	Unklar
V-Status	Unklar	Unklar
Grading	Ja	Ja*
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm	Unklar	Nein
Mikro-/Makrometastasen	Unklar	Ja
HPV-Status beim Adenokarzinom	Unklar	Nein

* nur in Kombination mit 2 weiteren Faktoren, nicht als Einzelfaktor

2.3. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der klinisch relevanten Diskrepanz zwischen den prä- und postoperativen histologischen Risikofaktoren Grading G, Lymphgefäßinfiltration L und Veneninvasion V beim frühen Zervixkarzinom. Eine klinisch relevante Diskrepanz liegt vor, wenn postoperativ andere histologische Risikofaktoren diagnostiziert wurden als präoperativ. Ein weiteres Ziel besteht in der Ermittlung des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens der falsch eingestuftten Patientinnen.

Der primäre Endpunkt der Studie bildet die Frage nach der Häufigkeit der Diskrepanz zwischen prä- und postoperativen histologischen Risikofaktoren. Die sekundären Endpunkte umfassen zum einen die Frage, ob eine Korrelation zwischen präklinischen Risikofaktoren oder prätherapeutischen Diagnostik und klinisch relevanter Diskrepanz vorliegt. Zum anderen soll untersucht werden, ob es hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne klinisch relevanter Diskrepanz gibt.

3. Material und Methoden

3.1. Studienkollektiv

Um die oben genannten Fragen zu beantworten, wurde für diese retrospektive Studie ein Patientenkollektiv aus der Frauenklinik der Uniklinik Köln ausgewählt. Die Patientinnen wurden erstmalig mit einem Zervixkarzinom diagnostiziert und erhielten im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.12.2022 eine chirurgische Therapie. Mithilfe der internen Tumordatenbank ODSeasy® wurde das Patientenkollektiv erfasst. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Uniklinik Köln genehmigt (Antragsnummer: 22-1089-retro).

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium bestand in einer primär chirurgischen Therapie des histologisch gesicherten Zervixkarzinoms. Ein weiteres Kriterium war die Erstmanifestation der Erkrankung mit nachfolgend primärer Therapie in der Frauenklinik der Uniklinik Köln.

Aus den Einschlusskriterien lassen sich die Ausschlusskriterien ableiten. Demnach wurden Patientinnen aus der Studie ausgeschlossen, die als primäre oder definitive Therapie eine Radio(chemo)therapie erhalten haben. Zudem wurden alle Patientinnen ausgeschlossen, deren histologische Datenlage inkomplett war. Eine inkomplette Datenlage wurde als eine Unvollständigkeit der histologischen Parameter von >50% definiert. Darüber hinaus wurden alle Patientinnen aus dem Kollektiv ausgeschlossen, bei denen keine Information zum prä- oder postoperativen Grading vorlagen. Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
- Erstmanifestation des Zervixkarzinoms
- Durchführung der Primärtherapie an der Frauenklinik der Uniklinik Köln
- Erhalt einer primär operativen Therapie
Ausschlusskriterien
- Erhalt einer definitiven R(CH)T
- Inkomplette histologische Datenlage
- Inkomplette Information bezüglich prä- oder postoperativem Grading

3.3. Methoden zur Datenerhebung

Dank des internen Krankenhaus-Informationssystems ORBIS® der Uniklinik Köln sind die Krankengeschichten der Patientinnen des Studienkollektivs digital einsehbar. Dies ermöglichte die Entnahme aller wichtigen Daten und Parameter, wobei fehlende Daten mithilfe archivierter Akten vervollständigt werden konnten. Um die Aktualität der Daten sicherzustellen, wurde die Datenerhebung im Januar 2025 abgeschlossen. Nach Durchsicht aller Krankengeschichten konnten die im Folgenden beschriebenen Daten und Parameter mithilfe des Programms Excel Microsoft (Version 16.95.1, Microsoft Corporation, Redmond, USA) dokumentiert und tabellarisch dargestellt werden.

3.4. Darstellung der Parameter

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Parameter untersucht, die im Folgenden erläutert werden. Die Tabellen 4 und 5 dienen der übersichtlichen Veranschaulichung dieser. Zunächst wurden die präklinischen Risikofaktoren ermittelt. Darunter fallen das Alter in Jahren, der Body-Mass-Index in kg/m^2 , der Raucherstatus sowie der primäre HPV-Status bei Erstdiagnose. Diese Informationen ließen sich vorwiegend aus den operations- und pathologischen Berichten der Patientinnen entnehmen. Zusätzlich wurden Daten zur prätherapeutischen Diagnostik, präoperativen Klassifikation und Histologie, Therapie sowie postoperativen Klassifikation und Histologie ermittelt. Diese Informationen stammen hauptsächlich aus den Einträgen des Uniklinik-internen Tumorboards. Dieses interdisziplinäre Gremium wird bei jedem Patienten der Uniklinik Köln mit Erstdiagnose einer Krebserkrankung einberufen. Im Rahmen des Tumorboards wird die individuelle Krankengeschichte mit dazugehörigem Prozedere interdisziplinär besprochen und fortlaufend reevaluiert. Fehlende Daten konnten durch pathologische Berichte und Arztbriefe ergänzt werden. Bezüglich der prätherapeutischen Diagnostik wurde ermittelt, ob die primäre Biopsie-Sicherung durch eine Konisation erfolgt ist oder nicht. Die präoperative Klassifikation umfasst die Erhebung des klinischen Tumorstadiums anhand der FIGO-Klassifikation und der klinischen N- und M-Situation. In der vorliegenden Studie wurden darüber hinaus die präoperativen histopathologischen Parameter Grading G, Lymphgefäßinfiltration L und Veneninvasion V als Vertreter der histologischen Risikofaktoren dokumentiert. Zur systematischen Erfassung der onkologischen Behandlungsstrategie wurden folgende Informationen ermittelt: die Haupttherapiestrategie (Operation versus Radiochemotherapie), das Vorliegen einer neoadjuvanten Systemtherapie sowie die Durchführung einer adjuvanten Bestrahlung nach erfolgter Operation. Die postoperative Klassifikation wurde anhand des pathologischen TNM-Stadiums angegeben und die postoperative Histologie anhand des Gratings, der Lymphgefäßinfiltration und der Veneninvasion. Die prä- und postoperativen histologischen Parameter werden im Folgenden zur besseren Darstellung in einer separaten Tabelle (s.

Tabelle 5) zusammengetragen. Um sowohl das konventionelle als auch binäre Grading-System zu inkludieren, wird das Grading sowohl in drei Kategorien (G1, G2 und G3) als auch in zwei Kategorien (G1+G2 und G3) angegeben. Zur Erfassung der Diskrepanz der prä- und postoperativen histologischen Risikofaktoren G, L und V wurden diese in separaten Spalten verglichen und die Diskrepanz als "kleiner", "gleich" oder "größer" kategorisiert.

Das Outcome wird in der vorliegenden Studie durch das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben der Patientinnen definiert. Das Vorliegen einer Rezidiv-Situation konnte größtenteils anhand der Einträge des Tumorboards nachvollzogen werden. Es ist jedoch möglich, dass ein Rezidiv in einer externen Klinik diagnostiziert wurde. Diese Informationen sind dem Krankenhausinternen Informationssystem ORBIS® nicht zu entnehmen. Demnach wurde eine zusätzliche Spalte mit dem Datum der letzten verfügbaren Information über eine Rezidiv-Situation angelegt. Um das Gesamtüberleben der Patientinnen zu ermitteln, wurde die Patientenakte über Einträge hinsichtlich des Versterbens überprüft. Sofern kein Eintrag über das Ableben der Patientin gefunden wurde, wurde die Patientin als lebend eingestuft und das Datum dokumentiert, an dem dieser Status zuletzt erfasst worden ist. Da einige Patientinnen bereits 2015 therapiert wurden, können die Informationen über einen möglichen Tod teilweise nicht aktuell sein. Dementsprechend wurde auch hier eine zusätzliche Spalte mit dem Datum der letzten Information über den Tod der Patientin angelegt.

Tabelle 4: Darstellung der ermittelten Parameter ohne histopathologische Parameter

<u>Parameter</u>	<u>Rubrik</u>	<u>Erläuterung</u>
Präklinische Risikofaktoren	Alter	Alter bei Erstdiagnose in Jahren
	BMI	Body Mass Index in kg/m ²
	Raucherstatus	Ja = 1 Nein = 0
	Primärer HPV-Status	Negativ = 0 HPV 16 = 1 HPV 18 = 2 Andere High-risk HPV-Typen = 3 Andere Low-risk HPV-Typen = 4
Präoperative Daten	Konisation	Ja = 1 Nein = 0
	Klinisches FIGO-Stadium	FIGO I = 1

		FIGO II = 2 FIGO III = 3 FIGO IV = 4
	Klinisches N-Stadium	cN0 = 0 cN1 = 1
	Klinisches M-Stadium	cM0 = 0 cM1 = 1
Therapie	Neoadjuvante Systemtherapie	Ja = 2 Nein = 1
	Haupttherapiestrategie	Definitive Operation = 1 Definitive R(CH)T = 2
	Adjuvante Radiatio (nach stattgehabter Operation)	Ja = 1 Nein = 0
Postoperative Daten	Pathologisches TNM-Stadium	pT1 = 1 pT2 = 2 pT3 = 3 pT4 = 4
Outcome	Rezidiv	Ja = 1 Nein = 0
	Letzte Info über Rezidiv	Datum in MM/JJJJ
	Patientenüberleben	Ja = 1 Nein = 0
	Letzte Info über Patientenüberleben	Datum in MM/JJJJ

Tabelle 5: Darstellung der histopathologischen Parameter

<u>Parameter</u>	<u>Rubrik</u>	<u>Erläuterung</u>
Präoperative Histologie	Konventionelles Grading	G1 = 1 G2 = 2

		G3 = 3
	Binäres Grading	G1 + G2 = 1 G3 = 2
	Lymphgefäßinfiltration	L0 = 0 L1 = 1
	Veneninvasion	V0 = 0 V1 = 1
Postoperative Histologie	Konventionelles Grading	G1 = 1 G2 = 2 G3 = 3
	Binäres Grading	G1 + G2 = 1 G3 = 2
	Lymphgefäßinfiltration	L0 = 0 L1 = 1
	Veneninvasion	V0 = 0 V1 = 1
Diskrepanz prä- vs. postoperative Histologie	Konventionelles Grading	Kleiner = 0 Gleich = 1 Größer = 2
	Binäres Grading	Kleiner = 0 Gleich = 1 Größer = 2
	Lymphgefäßinfiltration	Kleiner = 0 Gleich = 1 Größer = 2

	Veneninvasion	Kleiner = 0 Gleich = 1 Größer = 2
--	---------------	---

3.5. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der gesammelten Daten und deren Zusammenhänge erfolgte mittels der IBM® SPSS®-Softwareplattform Statistics (Version 28.0.1.1). Dies ist ein Programmsystem der IBM (International Business Machines Corporation) zur Informationsverarbeitung und statistischen Datenanalyse.

Die statistische Analyse beinhaltet unter anderem die deskriptiven Daten des Patientenkollektivs. Da die quantitativen Daten des Studienkollektivs keine Normalverteilung aufweisen, werden diese ausschließlich mithilfe des Medians sowie des ersten und dritten Quartils, der Standardabweichung, des Minimums und Maximums beschrieben. Bezüglich der qualitativen Daten wurden unbekannte Werte mit „999“ gekennzeichnet und nicht mit in die Häufigkeitsberechnung eingeschlossen. Demnach ergeben die gültigen Prozentangaben immer 100%. Zur Vollständigkeit werden die unbekannten qualitativen Daten als Anzahl in den jeweiligen Tabellen dargestellt.

Des Weiteren werden Unterschiede in der Häufigkeit der Diskrepanzen der histologischen Risikofaktoren G, L und V und den präklinischen Risikofaktoren (Alter bei Erstdiagnose, BMI in kg/m², Raucherstatus, HPV-Status) und der Diagnostik (Konisation ja/nein) zwischen den Patientinnen mit und ohne Diskrepanz in den histologischen Risikofaktoren G, L und V untersucht. Hierbei wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, da die Stichprobe kleiner als 50 ist und die zu erwartenden Häufigkeiten ≤ 5 liegen. Um den exakten Test nach Fisher anwenden zu können wurde das Alter der Erstdiagnose und der BMI in kg/m² in Gruppen zusammengefasst. Damit die Ergebnisse aussagekräftig sind, musste eine möglichst geringe Anzahl an Gruppen gebildet werden. Dementsprechend wurde das Alter bei Erstdiagnose in die Gruppen <40 Jahre, 40-60 Jahre und >60 Jahre und der BMI in kg/m² in die Gruppen Untergewicht (<18,5 kg/m²), Normalgewicht (18,5 – 24,9 kg/m²), Übergewicht (25 – 29,9 kg/m²) und Adipositas I-III (>30 kg/m²) zusammengefasst. Der HPV-Status wurde ebenfalls in geringere Gruppen kategorisiert (negativ, HPV 16, HPV 18, andere HPV-Typen). Zudem wurden die Häufigkeiten der zu untersuchenden Variablen in Abhängigkeit zu der Diskrepanz des jeweiligen histologischen Risikofaktors in Tabellen zusammengetragen, um trotz der geringen Größe des Studienkollektivs mögliche Zusammenhänge besser darstellen zu können. Aufgrund der geringen Gruppengröße wurden keine vergleichenden Tests zwischen den jeweiligen Gruppen durchgeführt.

Das Langzeitergebnis wird mithilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet und dargestellt. Da innerhalb des Beobachtungszeitraums kein Todesfall aufgetreten ist, wird keine klassische Überlebensanalyse durchgeführt. Stattdessen konzentriert sich die Untersuchung ausschließlich auf das rezidivfreie Überleben der Patientinnen. Zum Vergleich der Ereigniskurven wird der Log-Rank-Test angewendet, bei dem der Chi-Quadrat-Wert mit dem zugehörigen p-Wert berechnet wird.

Das Signifikanzniveau lag bei allen angewendeten statistischen Tests bei $p \leq 0,05$ (zweiseitig).

4. Ergebnisse

4.1. Präklinische Risikofaktoren und Diagnostik

Tabelle 6: Daten präklinische Risikofaktoren und Diagnostik

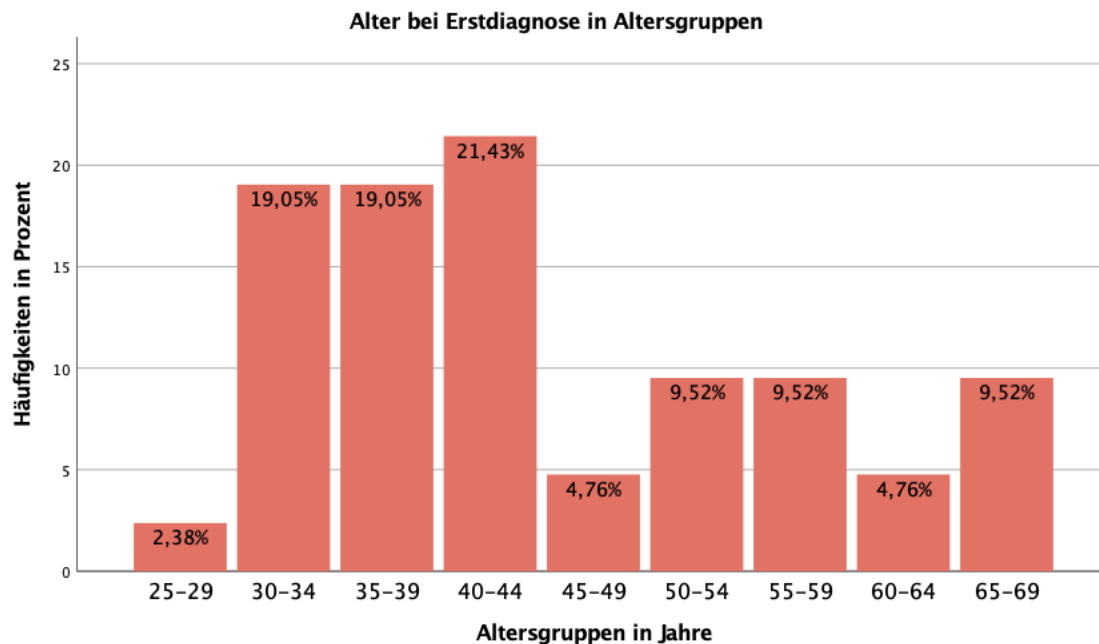
	Total (n=42)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	42,5 [36; 54,25]
BMI (kg/m ²)	22,9 [20,73; 26,35]
Raucherstatus	
Ja	9 (25,7%)
Nein	26 (74,3%)
Unbekannte Daten	7
HPV-Status	
Negativ	1 (3,6%)
HPV 16	18 (64,3%)
HPV 18	2 (7,1%)
Andere High-risk-HPV-Typen	6 (21,4%)
Andere Low-risk HPV-Typen	1 (3,6%)
Unbekannte Daten	14
Konisation	
Ja	25 (62,5%)
Nein	15 (37,5%)
Unbekannte Daten	2

Quantitative Daten werden dargestellt als Median [Q25; Q75] und qualitative Daten als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben

4.1.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung des Alters bei Erstdiagnose zeigt sich nicht normalverteilt. Demnach liegt der Median bei 42,5 Jahren, das 1. Quartil bei 36 Jahren und das 3. Quartil bei 54,3 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 11,3 Jahre. Die jüngste Patientin des Kollektivs war bei Erstdiagnose 29 Jahre alt, die älteste Patientin 68 Jahre. Um die Altersverteilung besser darstellen zu können, erfolgte die Gruppierung des Alters in Altersgruppen von 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64 und 65-69 Jahre. Die Definition der Altersgruppen erfolgte analog zur Darstellung der altersspezifischen Neuerkrankungsrate des Robert Koch Instituts¹. Die Altersverteilung nach Altersgruppen zeigt das nachfolgenden Balkendiagramm (Abbildung 6).

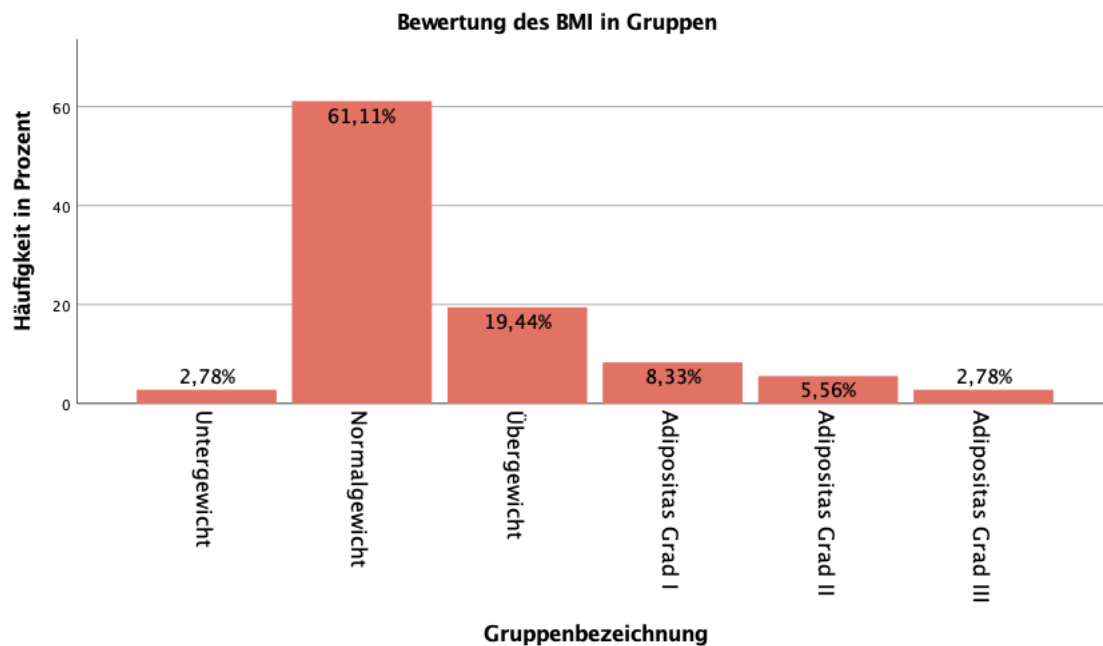
Abbildung 6: Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose in Altersgruppen



4.1.2. Body-Mass-Index

Auch der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m^2 zeigt sich nicht normalverteilt. Der Median liegt bei $22,9 \text{ kg/m}^2$, das 1. Quartil $20,73 \text{ kg/m}^2$ und das 3. Quartil bei $26,35 \text{ kg/m}^2$. Die Standardabweichung beträgt $7,7 \text{ kg/m}^2$. Der niedrigste BMI liegt bei $17,6 \text{ kg/m}^2$ und der höchste bei $60,6 \text{ kg/m}^2$. Um die Verteilung des BMI besser darstellen zu können, wurde auch hier der BMI in Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte in die Gruppen Untergewicht (BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht (BMI $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$), Übergewicht (BMI $25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$), Adipositas Grad I (BMI $30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$), Adipositas Grad II (BMI $35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas Grad III (BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$). Die Verteilung des Gewichts anhand des BMI zeigt das nachfolgende Balkendiagramm (Abbildung 7).

Abbildung 7: Darstellung des BMI in kg/m² in Gruppen



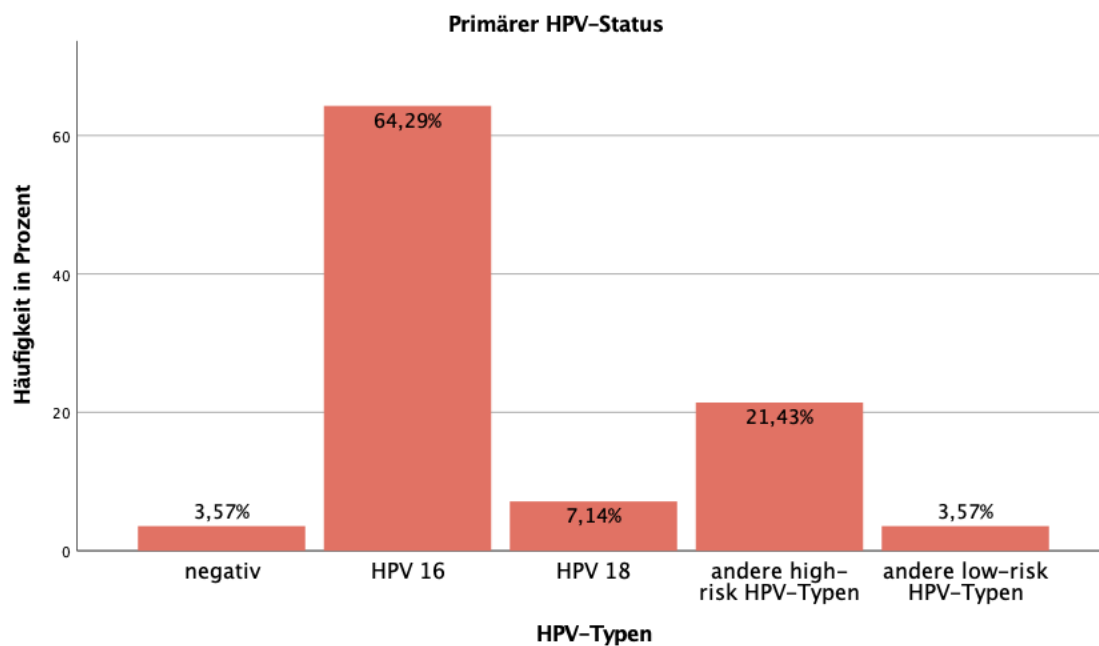
4.1.3. Raucherstatus

In dem Patientenkollektiv sind insgesamt 9 Patientinnen (25,7%) Raucher und 26 Patientinnen (74,3%) Nichtraucher. Bei sieben Patientinnen ist der Raucherstatus unbekannt.

4.1.4. HPV-Status

Bei insgesamt 14 Patientinnen konnte kein präklinischer HPV-Status ermittelt werden. Die Mehrheit der Frauen mit bekanntem HPV-Status ist mit dem HPV-Typ 16 infiziert (64,3%). Bei lediglich einer Frau mit bekanntem HPV-Status (3,6%) zeigt sich der präklinische HPV-Test negativ. Eine genaue Verteilung der HPV-Typen stellt die folgende Abbildung 8 dar.

Abbildung 8: Darstellung des primären HPV-Status



4.1.5. Prätherapeutische Konisation

Bei der Ermittlung der prätherapeutischen Konisation konnte bei zwei Frauen keine Information erhoben werden. Bei den Frauen mit bekannter prätherapeutischer Diagnostik erhielten 62,5% (25 Frauen) eine Konisation und 37,5% (15 Frauen) erhielten keine.

4.2. Tumorklassifikation

Tabelle 7: Daten der Tumorklassifikation

	Total (n=42)
Klinisches FIGO-Stadium	
FIGO I	23 (85,2%)
FIGO II	4 (14,8%)
FIGO III	-
FIGO IV	-
Unbekannte Daten	15
Klinisches N-Stadium	
cN0	32 (100%)
Unbekannte Daten	10
Klinisches M-Stadium	
cM0	32 (100%)
Unbekannte Daten	10

Pathologisches T-Stadium	
pT1	40 (95,2%)
pT2	2 (4,8%)
pT3	-
pT4	-

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

4.2.1. Klinisches FIGO-Stadium

Über 85% der Frauen mit bekanntem klinischem FIGO-Stadium erhielten die Erstdiagnose des Zervixkarzinoms in Stadium I (85,2%, 23 Frauen). Keine Frau des Kollektivs wurde in einem Stadium größer als FIGO II erstdiagnostiziert. Bei 15 Frauen ist das klinische FIGO-Stadium unbekannt.

4.2.2. Klinisches N- und M-Stadium

Das N- und M-Stadium von insgesamt 10 Patientinnen blieb unbekannt. Bei keiner Patientin des Kollektivs konnte eine cN1- oder cM1-Situation festgestellt werden. Demnach wurden 32 Patientinnen mit einer cN0- und cM0-Situation erstdiagnostiziert.

4.2.3. Pathologisches T-Stadium

Postoperativ wurde bei der deutlichen Mehrheit der Patientinnen (95,2%) ein pathologisches T-Stadium pT1 diagnostiziert. Bei zwei Patientinnen (4,8%) wurde ein pT2- Stadium angegeben. Auch hier wurde analog zum klinischen FIGO-Stadium keine Patientin mit einem pathologischen T-Stadium >2 diagnostiziert.

4.3. Histopathologische Parameter

4.3.1. Grading

Tabelle 8: Daten des prä- und postoperativen Gratings

	Total (n=42)
<u>Präoperativ</u>	
G-Stadium präoperativ nach 3 Kategorien	
G1	6 (14,3%)
G2	25 (59,5%)
G3	11 (26,2%)
G-Stadium präoperativ nach 2 Kategorien	
G1+G2	31 (73,8%)
G3	11 (26,2%)
<u>Postoperativ</u>	
G-Stadium postoperativ nach 3 Kategorien	
G1	3 (7,1%)
G2	25 (59,5%)
G3	14 (33,3%)
G-Stadium postoperativ nach 2 Kategorien	
G1+G2	28 (66,7%)
G3	14 (33,3%)
<u>Vergleich präoperativ vs. postoperativ</u>	
Prä- vs. Postoperatives G-Stadium nach 3 Kategorien	
Kleiner	-
Gleich	36 (85,7%)
Größer	6 (14,3%)
Prä- vs. Postoperatives G-Stadium nach 2 Kategorien	
Kleiner	-
Gleich	39 (92,9%)
Größer	3 (7,1%)

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten).

Nach konventionellem Grading wurde präoperativ bei 25 Patientinnen (59,5%) eine G2-Situation festgestellt. Sechs der Frauen des Patientenkollektivs (14,3%) wiesen nach konventionellem Grading eine G1-Situation auf und 11 (26,2%) eine G-3 Situation.

Demzufolge konnte bei der Gruppierung des Gradings in zwei Kategorien bei 31 der Frauen (73,8%) eine Einteilung in G1+G2 und bei 11 Frauen (26,2%) eine Einteilung in G3 erfolgen. Postoperativ erhielt die Mehrzahl der Patientinnen (25 Frauen, 59,5%) die Einteilung in eine G2-Situation. Zudem wurde bei 14 Frauen (33,3%) eine G3-Situation diagnostiziert. Eine G1-Situation lag bei drei Patientinnen (7,1%) vor. Demnach konnten 28 Patientinnen (66,7%) in der Einteilung des postoperativen Gradings nach zwei Kategorien in die erste Kategorie (G1+G2) und 14 Patientinnen (33,3%) in die zweite Kategorie (G3) eingeteilt werden.

Zur Beurteilung der Diskrepanz wurden die prä- und postoperativen Grading-Einteilungen einander gegenübergestellt. Der Vergleich des prä- und postoperativen Gradings nach drei Kategorien (konventionelles Grading) zeigt bei sechs Frauen (14,3%) ein postoperatives Upgrading, wobei bei keiner Frau ein postoperatives Downgrading ermittelt werden konnte. Die Mehrheit von 36 Patientinnen (85,7%) wurde sowohl prä- als auch postoperativ in das gleiche Grading-Stadium eingeteilt. Sobald die Einteilung nach zwei Kategorien erfolgt (binäres Grading), ergibt sich eine höhere Anzahl an Patientinnen (39 Frauen, 92,9%), die sowohl prä- als auch postoperativ das gleiche G-Stadium erhielten und eine geringere Anzahl an Patientinnen (3 Frauen, 7,1%), die postoperativ in ein höheres G-Stadium eingeteilt wurden.

4.3.2. Veneninvasion

. Tabelle 9: Daten der prä- und postoperativen Veneninvasion

V-Stadium präoperativ	
V0	28 (100%)
V1	-
Unbekannte Daten	14
V-Stadium postoperativ	
V0	40 (95,2%)
V1	2 (4,8%)
Prä- vs. Postoperatives V-Stadium	
Kleiner	-
Gleich	27 (96,4%)
Größer	1 (3,6%)
Unbekannte Daten	14

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

Bei 14 Patientinnen konnte kein präoperatives V-Stadium ermittelt werden. Bei den restlichen 28 Patientinnen (100%) mit bekanntem V-Stadium wurde präoperativ ein V0-Stadium

diagnostiziert. Postoperativ konnte bei der deutlichen Mehrheit (40 Frauen, 95,2%) ein V0-Stadium ermittelt werden, allerdings wurde bei zwei Patientinnen (4,8%) postoperativ ein V1-Stadium festgestellt.

Bei 14 Patientinnen konnte keine Diskrepanz der prä- und postoperativen Veneninvasion berechnet werden, da bei ihnen kein präoperatives V-Stadium ermittelt werden konnte. Demnach hatte lediglich eine Patientin (3,6%) eine Diskrepanz im Sinne eines höher ermittelten postoperativen V-Stadiums. Bei den restlichen Patientinnen mit bekanntem prä- und postoperativem V-Stadium konnte keine Diskrepanz festgestellt werden.

4.3.3. Lymphgefäßinfiltration

Tabelle 10: Daten der prä- und postoperativen Lymphgefäßinfiltration

L-Stadium präoperativ	
L0	24 (80%)
L1	6 (20%)
<i>Unbekannte Daten</i>	12
L-Stadium postoperativ	
L0	34 (81%)
L1	8 (19%)
Prä- vs. Postoperatives L-Stadium	
Kleiner	2 (6,7%)
Gleich	28 (93,3%)
Größer	-
<i>Unbekannte Daten</i>	12

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

Präoperativ konnte bei 12 Patientinnen des Kollektivs kein L-Stadium erfasst werden. Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen (24 Frauen, 80%) mit bekanntem L-Stadium wiesen eine L0 Situation auf. Bei lediglich sechs Patientinnen (20%) wurde eine L1-Situation diagnostiziert. Postoperativ weisen 34 Patientinnen (81%) ein L0-Stadium und acht Patientinnen (19%) ein L1-Stadium auf.

Die Diskrepanz des prä- und postoperativen L-Stadiums konnte bei 12 Patientinnen nicht berechnet werden, da die präoperativen Angaben des L-Stadiums fehlten. Bei zwei Patientinnen (6,7%) mit bekanntem prä- und postoperativem L-Stadium konnte eine Verkleinerung des Stadiums festgestellt werden. Bei den restlichen 29 Patientinnen (93,3%) lag keine Diskrepanz vor.

4.4. Analyse der Diskrepanzen in Bezug auf präklinische Risikofaktoren und prätherapeutischer Diagnostik

Im Folgenden wurde untersucht, ob es zwischen den Patientinnen mit und ohne Diskrepanz in den histologischen Parametern Unterschiede in den Häufigkeiten der präklinischen Risikofaktoren (Alter bei Erstdiagnose, Gewicht, Raucherstatus, HPV-Status) sowie der prätherapeutischen Diagnostik (Konisation) bestehen. Diese Untersuchung wurde einzeln für die jeweiligen Diskrepanzen in den histologischen Parametern (Grading nach konventionellem Modell, Grading nach binärem Modell, Lymphgefäßinfiltration, Veneninvasion) durchgeführt. Die genaue Verteilung der Diskrepanzen bezüglich der präklinischen Risikofaktoren und der prätherapeutischen Diagnostik mit dazugehörigem p-Wert nach Exakt-Fisher sind den Tabellen 11-14 zu entnehmen.

Die Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanz in den untersuchten präklinischen Risikofaktoren und der prätherapeutischen Diagnostik. Der exakte Test nach Fisher ergab für alle analysierten Parameter einen p-Wert oberhalb des Signifikanzniveaus von 0,05. Aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgte zusätzlich eine deskriptive Analyse der beobachteten Häufigkeiten.

In Tabelle 11 fällt auf, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit postoperativem Upgrading nach konventionellem Grading-Modell zwischen 40 und 60 Jahre alt sind (5 Frauen, 83,3%). Zudem sind 60% der Patientinnen (3 Frauen) mit postoperativem Upgrading übergewichtig. Obwohl die meisten Frauen eine prätherapeutische Konisation erhalten haben, trat ein postoperatives Upgrading häufiger bei denjenigen ohne prätherapeutische Konisation auf (3 Frauen, 60%). Ein ähnliches Bild zeigt die Beziehung zwischen Raucherstatus und Diskrepanz beim konventionellen Grading. Trotz der insgesamt deutlich höheren Anzahl nicht-rauchender Patientinnen raucht die Hälfte der Patientinnen mit postoperativem Upgrading (2 Frauen, 50%). Tabelle 12 zeigt eine ähnliche Verteilung. Hier sind alle Patientinnen mit postoperativem Upgrading nach binärem Modell zwischen 40 und 60 Jahre alt. Die überwiegende Anzahl der Patientinnen mit postoperativem Upgrading sind Patientinnen ohne prätherapeutische Konisation (2 Frauen, 66,7 %). Zudem raucht in dieser Gruppe ebenfalls die Hälfte der Patientinnen mit postoperativem Upgrading (1 Frau, 50 %), obwohl die Mehrheit der Patientinnen des Studienkollektivs Nichtraucher ist. Bezüglich der Veneninvasion zeigt Tabelle 13, dass lediglich bei einer Patientin eine Diskrepanz im Sinne eines postoperativ höher ermittelten V-Stadiums festgestellt werden konnte. Diese Patientin ist über 60 Jahre alt, adipös, HPV-16 positiv, Nichtraucherin und hat keine prätherapeutische Konisation erhalten. Tabelle 14 stellt die Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration im Zusammenhang mit den präklinischen Risikofaktoren und der prätherapeutischen Diagnostik dar. Hier zeigt sich, dass ausschließlich eine Diskrepanz im Sinne eines postoperativ niedriger diagnostiziertem L-Stadiums vorliegt. Aufgrund der geringen Anzahl von zwei Patientinnen mit Diskrepanz

erscheint es jedoch nicht sinnvoll, eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu ziehen. Dennoch sei angemerkt, dass alle Patientinnen mit postoperativ niedriger diagnostiziertem L-Stadium zuvor eine prätherapeutische Konisation erhalten haben.

Tabelle 11: Diskrepanz des konventionellen Gradings nach drei Kategorien versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation

	Gleich (n=36)	Größer (n=6)	Total (n=42)	p-Wert ^a
Alter bei Erstdiagnose				
<40 Jahre	17 (47,2%)	-	17 (40,5%)	0,075
40-60 Jahre	14 (38,9%)	5 (83,3%)	19 (45,2%)	
>60 Jahre	5 (13,9%)	1 (16,7%)	6 (14,3%)	
BMI				
Untergewicht	1 (3,2%)	-	1 (2,8%)	0,49
Normalgewicht	20 (64,5%)	2 (40%)	22 (61,1%)	
Übergewicht	5 (16,1%)	2 (40%)	7 (19,4%)	
Adipositas I-III	5 (16,1%)	1 (20%)	6 (16,7%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	5	1	6	
HPV-Status				
Negativ	1 (4%)	-	1 (3,6%)	1
HPV 16	16 (64%)	2 (66,7%)	18 (64,3%)	
HPV 18	2 (8%)	-	2 (7,1%)	
Andere HPV-Typen	6 (24%)	1 (33,3%)	7 (25%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	11	3	14	
Raucherstatus				
Ja	7 (22,6%)	2 (50%)	9 (25,7%)	0,268
Nein	24 (77,4%)	2 (50%)	26 (74,3%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	5	2	7	
Konisation				
Ja	23 (65,7%)	2 (40%)	25 (62,5%)	0,345
Nein	12 (34,3%)	3 (60%)	15 (37,5%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	1	1	2	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

^a exakter Test nach Fisher

Tabelle 12: Diskrepanz des binären Gratings nach zwei Kategorien versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation

	Gleich (n=39)	Größer (n=3)	Total (n=42)	p-Wert ^a
Alter bei Erstdiagnose				
<40 Jahre	17 (43,6%)	-	17 (40,5%)	0,264
40-60 Jahre	16 (41%)	3 (100%)	19 (45,2%)	
>60 Jahre	6 (15,4%)	-	6 (14,3%)	
BMI				
Untergewicht	1 (3%)	-	1 (2,8%)	0,234
Normalgewicht	21 (63,6%)	1 (33,3%)	22 (61,1%)	
Übergewicht	5 (15,2%)	2 (66,7%)	7 (19,4%)	
Adipositas I-III	6 (18,2%)	-	6 (16,7%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	6	-	6	
HPV-Status				
Negativ	1 (4%)	-	1 (3,6%)	1
HPV 16	16 (64%)	2 (66,7%)	18 (64,3%)	
HPV 18	2 (8%)	-	2 (7,1%)	
Andere HPV-Typen	6 (24%)	1 (33,3%)	7 (25%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	14	-	14	
Raucherstatus				
Ja	8 (24,2%)	1 (50%)	9 (25,7%)	0,454
Nein	25 (75,8%)	1 (50%)	26 (74,3%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	6	1	7	
Konisation				
Ja	24 (64,9%)	1 (33,3%)	25 (62,5%)	0,545
Nein	13 (35,1%)	2 (66,7%)	15 (37,5%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	2	-	2	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

^a exakter Test nach Fisher

Tabelle 13: Diskrepanz der Veneninvasion versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation

	Gleich (n=27)	Größer (n=1)	Total (n=28)	p-Wert ^a
Alter bei Erstdiagnose				
<40 Jahre	13 (48,1%)	-	13 (46,4%)	0,107
40-60 Jahre	12 (44,4%)	-	12 (42,9%)	
>60 Jahre	2 (7,4%)	1 (100%)	3 (10,7%)	
BMI				
Untergewicht	-	-	-	0,208
Normalgewicht	13 (56,5%)	-	13 (54,2%)	
Übergewicht	6 (26,1%)	-	6 (25%)	
Adipositas I-III	4 (17,4%)	1 (100%)	5 (20,8%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	4	-	4	
HPV-Status				
Negativ	-	-	-	1
HPV 16	14 (70%)	1 (100%)	15 (71,4%)	
HPV 18	2 (10%)	-	2 (9,5%)	
Andere HPV-Typen	4 (20%)	-	4 (19%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	7	-	7	
Raucherstatus				
Ja	4 (18,2%)	-	4 (17,4%)	1
Nein	18 (81,8%)	1 (100%)	19 (82,6%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	5	-	5	
Konisation				
Ja	21 (77,8%)	-	21 (75%)	0,25
Nein	6 (22,2%)	1 (100%)	7 (25%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

^a exakter Test nach Fisher

Tabelle 14: Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation

	Kleiner (n=2)	Gleich (n=28)	Total (n=30)	p-Wert ^a
Alter bei Erstdiagnose				
<40 Jahre	-	14 (50%)	14 (46,7%)	0,372
40-60 Jahre	2 (100%)	11 (39,3%)	13 (43,3%)	
>60 Jahre	-	3 (10,7%)	3 (10%)	
BMI				
Untergewicht	-	-	-	0,697
Normalgewicht	1 (50%)	13 (56,5%)	14 (56%)	
Übergewicht	1 (50%)	5 (21,7%)	6 (24%)	
Adipositas I-III	-	5 (21,7%)	5 (20%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	-	5	5	
HPV-Status				
Negativ	-	-	-	1
HPV 16	2 (100%)	14 (70%)	16 (72,7%)	
HPV 18	-	2 (10%)	2 (9,1%)	
Andere HPV-Typen	-	4 (20%)	4 (18,2%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	-	8	8	
Raucherstatus				
Ja	1 (50%)	4 (18,2%)	5 (20,8%)	0,38
Nein	1 (50%)	18 (81,8%)	19 (79,2%)	
<i>Unbekannte Daten</i>	-	6	6	
Konisation				
Ja	2 (100%)	21 (75%)	23 (76,7%)	1
Nein	-	7 (25%)	7 (23,3%)	

Daten werden dargestellt als Anzahl (Häufigkeiten). Unbekannte Daten werden zur Vollständigkeit als Anzahl angegeben.

^a exakter Test nach Fisher

4.5. Follow-Up und Outcome

Tabelle 15: Daten von Follow-Up und Outcome

	Total (n=42)
Nachkontrolle in Monaten	22 [11,75; 48,25]
Tod	
Ja	-
Nein	42 (100%)
Rezidiv	
Ja	5 (11,9%)
Nein	37 (88,1%)

Quantitative Daten werden dargestellt als Median [Q25; Q75] und qualitative Daten als Anzahl (Häufigkeiten).

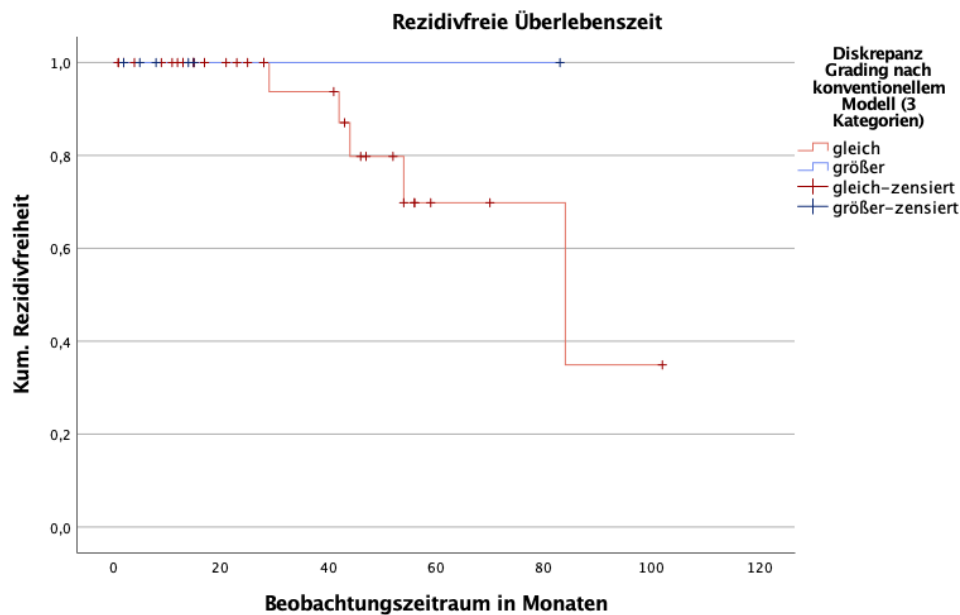
Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie weist keine Normalverteilung auf. Der Median des Beobachtungszeitraums beträgt 22 Monate. Das 1. Quartil liegt bei 11,8 Monaten, das 3. Quartil bei 48,3 Monaten. Die Standardabweichung beträgt 25,5 Monate. Der minimale Beobachtungszeitraum lag bei einem Monat und der maximale Beobachtungszeitraum bei 102 Monaten. Während des gesamten Beobachtungszeitraums trat unter den Patientinnen kein Todesfall auf, allerdings wurde bei 5 Patientinnen (11,9%) ein Rezidiv diagnostiziert.

4.5.1. Beziehung zwischen Diskrepanzen im Grading und rezidivfreiem Überleben

Die vorliegende Untersuchung widmet sich der Fragestellung, ob eine Diskrepanz im Grading das rezidivfreie Überleben der Patientinnen beeinflusst. Zu diesem Zweck wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Hierbei wurden sowohl das konventionelle als auch das binäre Grading-Modell analysiert.

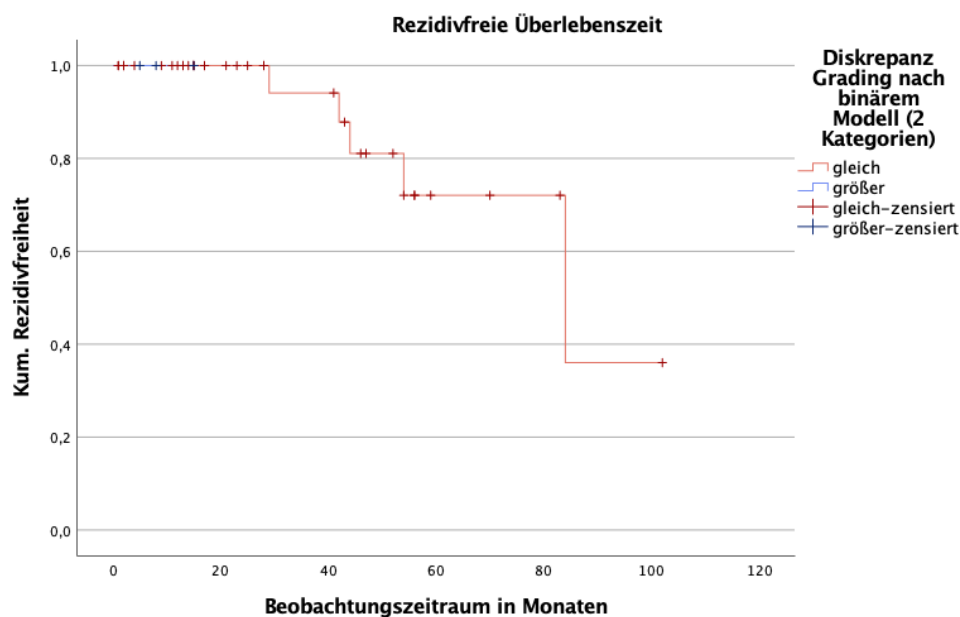
Die Untersuchung der Diskrepanz nach konventionellem Modell zeigte alle Rezidive in der Gruppe der Patientinnen ohne Diskrepanz (n=36). In der Gruppe der Patientinnen, die aufgrund eines postoperativ vorgenommenen Upgradings eine Diskrepanz aufweisen, konnte demnach kein Rezidiv festgestellt werden (n=6). Die Ergebnisse sind der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 9) zu entnehmen. Die rote Kurve stellt die Patientinnen ohne Diskrepanz, die blaue Kurve die Patientinnen mit Diskrepanz dar. Zensierte Fälle, bei denen die Daten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht vollständig vorliegen, sind durch Kreuze markiert. Der Log-Rank-Test ergab einen Chi-Quadrat-Wert von 0,342 und einen p-Wert von 0,559. Diese Ergebnisse zeigen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen besteht.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz des Gradings nach konventionellem Modell



Die Kaplan-Meier-Analyse des binären Grading-Modells zeigt ähnliche Ergebnisse (s. Abbildung 10). Auch hier sind alle Rezidive ausschließlich in der Gruppe der Patientinnen ohne Diskrepanz aufgetreten (n=39). Aufgrund der geringen Anzahl an Fällen und der frühzeitigen Zensurierung aller Fälle in der Gruppe mit Diskrepanzen konnte kein Log-Rank-Test durchgeführt werden.

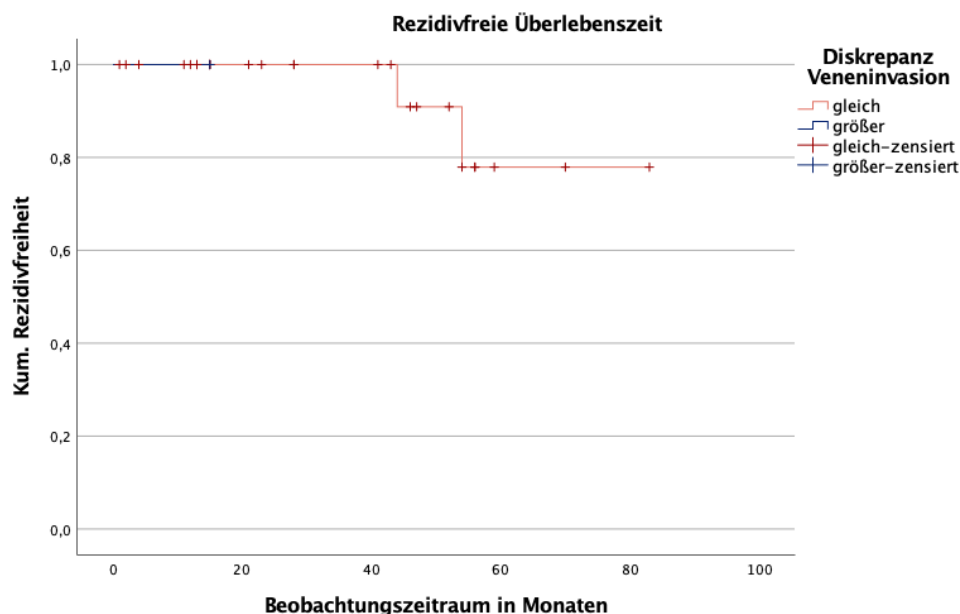
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz des Gradings nach binärem Modell



4.5.2. Beziehung zwischen Diskrepanzen in der Veneninvasion und rezidivfreiem Überleben

Der Einfluss der Diskrepanz des histologischen Risikofaktors „Veneninvasion“ auf das rezidivfreie Überleben ist in der folgenden Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 11) dargestellt. Die rote Linie zeigt die Patientinnen ohne Diskrepanz (n=27), während die blaue Linie das rezidivfreie Überleben der Patientin mit postoperativ höher diagnostizierter Veneninvasion darstellt (n=1). Der Kurve ist zu entnehmen, dass die Gesamtheit der Rezidive in der Gruppe ohne Diskrepanz auftreten. Fälle, bei denen die Daten nicht vollständig bis zum Ende des Beobachtungszeitraums vorliegen, sind durch Kreuze gekennzeichnet und sind somit zensiert. Aufgrund der geringen Fallzahl und frühzeitigen Zensierung in der Gruppe mit Diskrepanzen konnte auch hier kein Log-Rank-Test berechnet werden.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz der Veneninvasion

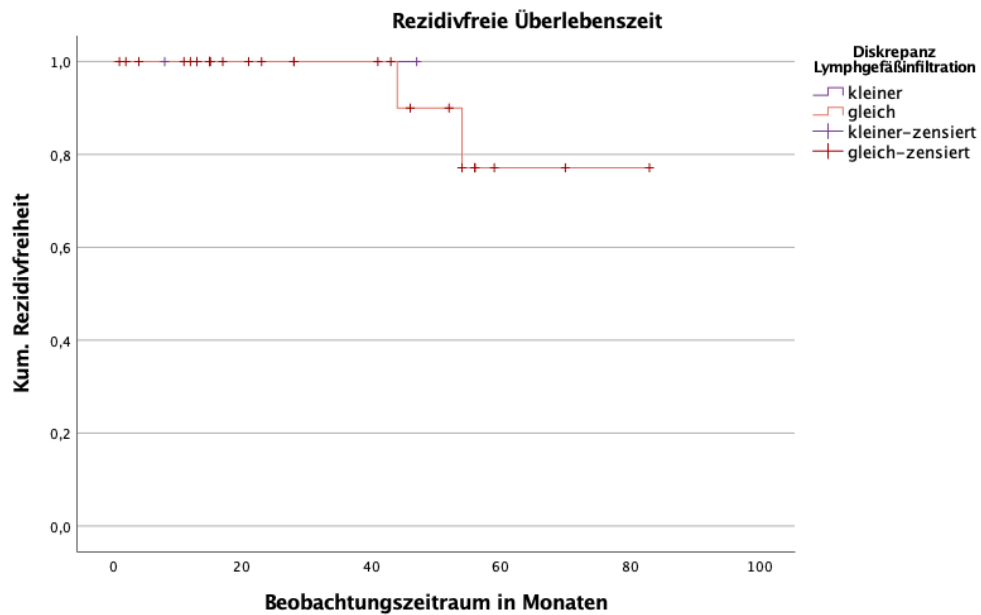


4.5.3. Beziehung zwischen Diskrepanzen in der Lymphgefäßinfiltration und rezidivfreiem Überleben

Im Gegensatz zu den Diskrepanzanalysen des Gradings und der Veneninvasion zeigt die Diskrepanzanalyse der Lymphgefäßinfiltration keine postoperative Höherbewertung, sondern ausschließlich eine postoperative Herabsetzung des L-Stadiums. In der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 12) repräsentiert demnach die violette Linie die Patientinnen mit postoperativ niedriger diagnostizierter Lymphgefäßinfiltration (n=2), während die rote Linie die Patientinnen ohne Diskrepanz darstellt (n=28). Alle erfassten Rezidive (n=2) traten in der Gruppe der Patientinnen ohne Diskrepanz auf. Zensierte Fälle, bei denen die Daten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht vollständig vorliegen, sind durch Kreuze markiert. Der Log-

Rank-Test ergab einen Chi-Quadrat-Wert von 0,1 und einen p-Wert von 0,752. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen besteht. Hierbei müssen jedoch die geringen Fallzahlen und die frühe Zensierung in der Diskrepanzgruppe als Limitation berücksichtigt werden.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration



5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die deskriptive Statistik beschreibt ein Patientenkollektiv mit einem medianen Alter von 42,5 Jahren und einem medianen BMI von 22,9 kg/m². Von den Patientinnen sind 25,7% Raucher, 96,4% HPV-positiv und 62,5% erhielten eine prätherapeutische Konisation. Alle Patientinnen befinden sich im FIGO- und pT-Stadium ≤ 2 . Bezüglich der Diskrepanzen zeigt die Analyse, dass im konventionellen Grading bei 14,3% der Patientinnen ein postoperatives Upgrading festgestellt wurde, während dies im binären Grading nur bei 7,1% der Patientinnen der Fall war. Ein postoperatives Downgrading wurde in keinem der untersuchten Fälle beobachtet. Zusätzlich wurde bei 3,6% der Patientinnen eine Diskrepanz in der venösen Invasion und bei 6,7% in der lymphatischen Infiltration festgestellt. Als Limitation ergeben sich die geringen Zahlen der Patientinnen mit Diskrepanzen, so dass die Auswertung überwiegend deskriptiv erfolgte.

Zwischen den Patientinnen mit und ohne Diskrepanz gab es keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten der präklinischen Risikofaktoren (Alter, BMI, Raucherstatus, HPV-Status) oder der prätherapeutischen Diagnostik. Ebenso lagen Rezidive im Beobachtungszeitraum lediglich bei den Patientinnen ohne Diskrepanzen vor. Aufgrund der geringen Fallzahlen und frühen Zensierung der Patientinnen mit Diskrepanzen war die Durchführung eines Log-Rank-Tests zum Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen Patienten mit und ohne Diskrepanzen nur für das konventionelle Grading und die Lymphgefäßinfiltration möglich. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die untersuchten Diskrepanzen weder durch präklinische Risikofaktoren noch durch prätherapeutische Maßnahmen beeinflusst werden und keine signifikante prognostische Wertigkeit für das rezidivfreie Überleben haben.

5.2. Ergebnisdiskussion

Das mediane Erkrankungsalter des untersuchten Kollektivs liegt mit 42,5 Jahren deutlich unterhalb des medianen Erkrankungsalter des Zervixkarzinoms in Deutschland. Dieses wurde für die Jahre 2015 und 2019 mit 54 Jahren angegeben, während es 2016, 2017 und 2018 bei 55 Jahren und 2020 bei 53 Jahren lag^{1,38,39}. Das geringere mediane Erkrankungsalter des Kollektivs könnte darauf zurückzuführen sein, dass fortgeschrittene Zervixkarzinome in dieser Studie ausgeschlossen wurden. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts werden die Vorstufen des invasiven Zervixkarzinoms am häufigsten bei Frauen im Alter von 35 bis 40 Jahren diagnostiziert¹. Daraus lässt sich ableiten, dass Frauen, bei denen ein invasives

Zervixkarzinom in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, jünger sind als diejenigen, bei denen die Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt.

Zahlreiche Studien haben darüber hinaus den BMI als Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms untersucht, wobei die Ergebnisse bezüglich des Einflusses von Übergewicht auf die Krebsentstehung uneinheitlich sind^{40–43}. Eine umfassende Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 zeigte, dass Adipositas schwach mit einem erhöhten Risiko an einem Zervixkarzinom zu erkranken assoziiert ist⁴⁴. Obwohl das mediane Gewicht des Kollektivs mit 22,9 kg/m² noch im Normbereich liegt, zeigt Abbildung 5, dass ca. 36% der Patientinnen mindestens übergewichtig sind. Dies kann darauf hindeuten, dass in der vorliegenden Studie eine Assoziation zwischen hohem BMI und Zervixkarzinom besteht. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in den Jahren 2019/2020 insgesamt rund 46,1% der deutschen Frauen angaben, übergewichtig (einschließlich adipös) zu sein⁴⁵. Insofern könnte die Gewichtsverteilung des untersuchten Kollektivs auch durch demografische Faktoren beeinflusst sein.

Die überwiegende Mehrheit der Frauen im Studienkollektiv (96,4%) ist mit HPV infiziert. Der am häufigsten nachgewiesene High-Risk-Subtyp ist HPV-16, der in 64,3% der Fälle gefunden wurde. Zusammen mit dem zweithäufigsten Subtyp, HPV-18, machen sie etwa 71% der HPV-Infektionen im Studienkollektiv aus. Diese Zahlen stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein^{13,46}. Auffällig ist jedoch, dass im vorliegenden Kollektiv eine Patientin (3,6%) negativ auf HPV getestet wurde. Dabei wurde bereits 1990 von Walboomers et. al. die HPV-Infektion als wichtigster Risikofaktor und notwendige Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms definiert⁴⁷. Die Studie zeigte zudem, dass viele HPV-negativ diagnostizierte Zervixkarzinome als falsch-negative Befunde identifiziert werden konnten⁴⁷. Im vorliegenden Kollektiv könnte der vergleichsweise hohe prozentuale Anteil HPV-negativer Diagnosen ebenfalls durch einen falsch-negativen Befund erklärt werden. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass aufgrund der kleinen Studiengröße keine allgemeingültige Aussage für die Gesamtheit der Patientinnen getroffen werden kann.

Rauchen gilt als weiterer kausaler Risikofaktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms^{13,48,49}. In der vorliegenden Studie liegt der Anteil der Raucherinnen mit 25,7% allerdings nur geringfügig über dem Anteil der Raucherinnen in Deutschland (24%)⁵⁰. Dies überrascht, da aufgrund des kausalen Zusammenhangs zwischen Rauchen und Zervixkarzinom ein höherer Anteil an Raucherinnen im Kollektiv zu erwarten wäre. Eine mögliche Erklärung könnte die Rolle des Passivrauchens sein. Studien zeigen, dass Passivrauchen das Risiko, an einem invasiven Zervixkarzinom zu erkranken um 42-70% erhöht^{51,52}. Es ist möglich, dass Patientinnen sich selbst als Nichtraucherinnen identifizieren, aber Passivrauch ausgesetzt waren. Sie hätten demnach ein höheres Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, als

Frauen, die weder aktiv rauchen noch Passivrauch ausgesetzt sind. Dadurch könnte die deskriptive Statistik beeinflusst worden sein.

Die Auswahl der prätherapeutischen histologischen Sicherung des Zervixkarzinoms soll gemäß Leitlinie anhand des klinischen FIGO-Stadiums erfolgen². Bei Tumorstadien \leq IB1 wird eine Konisation empfohlen, während bei Stadien ab FIGO IB2 eine alternative Exzisionsmethode, beispielsweise eine Stanzbiopsie, durchgeführt werden soll². Demnach hätten in diesem Kollektiv idealerweise ca. 78% der Patientinnen eine prätherapeutische Konisation erhalten sollen. Tatsächlich wurde jedoch nur bei 62,5% der Patientinnen eine Konisation durchgeführt. Dabei konnten aktuelle Studien zeigen, dass eine prätherapeutische Konisation insbesondere in niedrigen Tumorstadien die Prognose der Patientin deutlich verbessern und das Rezidivrisiko verringern kann^{53–55}. Inwiefern die Rezidive des Patientenkollektivs auf die Art und Weise der prätherapeutischen histologischen Sicherung zurückzuführen sind, bleibt im Rahmen dieser Studie allerdings ungeklärt.

Mehrere Studien haben den Einfluss von histopathologischen Risikofaktoren auf das Überleben von Patientinnen mit Zervixkarzinom untersucht^{56–58}. Ebenso wurde die Diskrepanz zwischen prä- und postoperativem histologischem Befund analysiert, wobei insbesondere der Unterschied zwischen dem klinischem (präoperativem) und pathologischem (postoperativem) Tumorstadium im Vordergrund stand^{5–9}. Eine Untersuchung von Chen C et. al. zeigte, dass die Diskrepanz zwischen klinischem und pathologischem Tumorstadium beim frühen Zervixkarzinom prognostische Bedeutung hat⁵. Patientinnen, deren Tumorstadium klinisch unterschätzt wurde, wiesen eine höhere Rezidivrate und ein schlechteres Gesamtüberleben auf, verglichen mit Patientinnen, bei denen das Tumorstadium entweder klinisch korrekt eingeschätzt oder überschätzt wurde⁵. Gleiche Ergebnisse erbrachte die Studie von Toure et al.⁹. Diese untersuchte die Diskrepanz von prä- und postoperativem Tumorstadium anhand der FIGO-Klassifikation in den Sub-Sahara-Ländern Afrikas. Es konnte lediglich eine geringe Übereinstimmung bezüglich des prä- und intraoperativem Tumorstadiums festgestellt werden. In Folge der niedrigen Übereinstimmung wurden auch hier die Patienten klinisch häufig als falsch-niedrig eingestuft. Dies führte zu einer falschen Therapieentscheidung mit schnellerer postoperativer Progression und schlechterer Prognose. In der vorliegenden Studie sollen die Risikofaktoren Grading, Lymphgefäßinfiltration und Veneninvasion genauer untersucht werden. Zudem soll geprüft werden, ob eine Diskrepanz zwischen prä- und postoperativem Befund einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben der Patientinnen hat.

Das Grading ist der wohl am meisten diskutierte histologische Risikofaktor des Zervixkarzinoms^{4,56,59}. Problematisch sind dabei vor allem die Tumorerheterogenität und das Fehlen standardisierter Grading-Kriterien⁵⁶. Mehrere Studien weisen zudem unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der prognostischen Aussagekraft des Gradings vor². Dies könnte

möglicherweise auf fehlende stage-by-stage Analysen zurückzuführen sein². Derzeit wird das konventionelle Modell des Gradings für das Plattenepithelkarzinom der Zervix angewendet^{2,59}. Dies beruht auf der Einteilung des Gradings anhand der Keratinisierung des Tumors²⁹. Allerdings wird die Kernmorphologie des Tumors im konventionellen Grading nicht berücksichtigt²⁹. Dies führt zu einer möglicherweise unzureichenden prognostischen Evidenz des konventionellen Gradings²⁹. Die Studie von Horn et al. zeigte beispielsweise, dass ein binäres Grading-Modell (G1+G2 vs. G3) eine bessere prognostische Aussagekraft hat als das konventionelle Grading⁵⁹. Um eine bessere prognostische Einschätzung anhand des Gradings zu gewährleisten, wird demnach momentan über die Etablierung des binären Gradingssystems mit Einteilung des Plattenepithelkarzinoms in Low- und High-grade diskutiert²⁹. Um beide Klassifizierungssysteme zu integrieren, wurden die Untersuchungen der vorliegenden Studie sowohl nach dem konventionellen als auch nach dem binären Gradingmodell durchgeführt. Die Diskrepanz des Gradings beim Zervixkarzinoms und deren Auswirkung auf das rezidivfreie Überleben wurde bislang nicht untersucht. Allerdings gibt es einige Studien, die die Diskrepanz des Gradings anhand anderer gynäkologischer Karzinome analysieren⁶⁰⁻⁶². Eine Studie von Helpman et al. untersuchte beispielsweise die Diskrepanz von prä- und postoperativem Grading beim Endometriumkarzinom⁶². Bei insgesamt 36% der Patientinnen wurde ein postoperatives Upgrading (18% von G1 auf G2, 2% von G1 auf G3 und 16% von G2 auf G3) und bei insgesamt 23% der Patientinnen ein postoperatives Downgrading (8% von G3 auf G2, 15% von G2 auf G1) festgestellt. Die hohen Diskrepanzen werden durch die Fehleranfälligkeit der präoperativen Probenentnahme erklärt. Diese hat nur eine begrenzte Aussagekraft über die endgültige Histologie des Endometriumkarzinoms und kann das potenzielle Risiko einer nodalen Ausbreitung oder eines Rezidivs unterschätzen. Die Studie von Lago et al. zeigt ähnliche Ergebnisse⁶⁰. Auch hier wurde der Unterschied zwischen prä- und postoperativem histologischem Grading von endometrioiden Endometriumkarzinomen untersucht. Die Genauigkeit des Gradings betrug 75% (G1), 73% (G2) und 90% (G3). In 16% der Fälle wurde ein Upgrading und in 12% ein Downgrading festgestellt. Somit zeigt auch diese Studie die begrenzte prädiktive Aussagekraft der präoperativen Biopsie. Mögliche Gründe hierfür sind die intratumorale Heterogenität und die begrenzte Probengröße. Somit können wichtige Risikofaktoren, wie z.B. das Grading, durch die präoperative Biopsie unterschätzt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Knüttel et al. wurde des Weiteren die Genauigkeit der präoperativen Diagnostik bezüglich des Gradings im Hinblick auf das Mammakarzinom untersucht⁶¹. Hier zeigte sich eine gepoolte prozentuale Übereinstimmung von insgesamt nur 71,1% zwischen der präoperativen Diagnostik mittels Stanzbiopsie und der postoperativen Histologie. Dabei war eine präoperative Unterschätzung häufiger (19,1%) als eine präoperative Überschätzung (9,3%). Auch hier wird die Diskrepanz durch unzureichendes Probenmaterial aus der Kernnadelbiopsie erklärt. Darüber hinaus weist die Studie darauf hin,

dass die Diskrepanz durch unterschiedliche Bedingungen während des Gradings (Kaltischämiezeit, Fixierung und Temperatur) beeinflusst werden könnte. Eine Übersicht der genannten Studien bietet Tabelle 16.

Tabelle 16: Übersicht der genannten Studien bezüglich der Diskrepanz im Grading

<u>Autor et al.</u>	<u>Studiendesign</u>	<u>Entität</u>	<u>Fallzahl</u>	<u>Diskrepanz</u>
Helpman et al.	Retrospektive Studie	Epitheliales Endometriumkarzinom	653 Patienten	36% Upgrading: 18% G1 → G2 2% G1 → G3 16% G2 → G3
				23% Downgrading: 8% G3 → G2 15% G2 → G1
Lago et al.	Retrospektive Studie	Endometrioides Endometriumkarzinom	332 Patienten	16% Upgrading: 13% G1 → G2 1,2% G1 → G3 1,8% G2 → G3
				11,7% Downgrading: 1,5% G3 → G2 7,8% G2 → G3 2,4% G3 → G1
Knüttel et al.	Meta-Analyse	Mammakarzinom	4.980 Patienten (33 Studien)	9,3% Upgrading
				19,1% Downgrading

In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte keine Diskrepanz im Sinne einer präoperativen Überschätzung festgestellt werden. Allerdings zeigten 14,3% der Patientinnen nach dem konventionellen Grading und 7,1% nach dem binären Grading eine präoperative Unterschätzung. Demnach stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen der oben genannten Vergleichsstudien überein, da ebenfalls häufiger eine prätherapeutische Unterschätzung des Gradings festgestellt wurde. Es wurde untersucht, ob zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanz Unterschiede in der Häufigkeit der prätherapeutischen Sicherung der Histologie mittels Konisation bestehen. Allerdings konnte hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Trotzdem zeigt sich, dass ein postoperatives Upgrading häufiger bei Frauen ohne prätherapeutische Konisation (60% vs.

40% im konventionellen Grading, 66,7% vs. 33,3% im binären Grading) aufgetreten ist, obwohl insgesamt mehr Patientinnen eine prätherapeutische Konisation erhalten haben. Demnach könnte eine standardisierte prätherapeutische Konisation möglicherweise eine Diskrepanz im Grading vermindern. Die Untersuchung von unterschiedlichen Möglichkeiten der histologischen Probeentnahme beim Zervixkarzinom und deren Auswirkung auf die Diskrepanz bezüglich des Gradings könnte Gegenstand weiterer Forschung sein.

Auch Auffälligkeiten in der Beziehung zwischen Diskrepanz und Raucherstatus konnten gefunden werden. Die Beobachtungen sind ähnlich zu denen der prätherapeutischen Konisation: Obwohl mehr Patienten Nichtraucher sind, sind 50% der Patienten mit Diskrepanz im Grading sowohl nach konventionellen als auch binärem Modell Raucher. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Der Raucherstatus dieses Kollektivs sollte kritisch betrachtet werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass manche Patientinnen des Kollektivs Passivrauch ausgesetzt waren. Dies könnte die Ergebnisse bezüglich des Raucherstatus verfälschen (s.o.).

Die oben bereits erwähnte Studie von Helpman et al. zeigte am Beispiel des Endometriumkarzinoms, dass ein Unterschied im Grading häufig festgestellt werden konnte⁶². Trotz der hohen Diskrepanzen blieb die Rate an übersehenden Lymphknotenmetastasen akzeptabel gering, weshalb eine Diskrepanz im Grading kaum Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hatte. In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte beim konventionellen Gradingmodell kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanz festgestellt werden. Jedoch traten alle beobachteten Rezidive in der Patientengruppe ohne Diskrepanz im Grading auf. Dies überrascht, da durch eine Diskrepanz im Grading eine Unterschätzung des Tumors erfolgen kann, was wiederum einen negativen Einfluss auf die Prognose haben könnte. Dass diese Vermutung nicht eingetroffen ist, kann unterschiedliche Gründe haben. Zum einen ist nicht das Grading allein relevant für die Therapieentscheidung^{2,56}, zum anderen ist es schwierig, die einzelnen histopathologischen Faktoren getrennt voneinander zu betrachten⁵⁷. Zudem ist die Studie aufgrund der geringen Größe des Patientenkollektivs anfällig für Verzerrungen der Ergebnisse (s. Kapitel 5.3). Im binären Gradingmodell war zudem aufgrund zu geringer Fallzahlen keine statistische Analyse des Unterschieds möglich. Daher bleibt die Vermutung, dass das binäre Gradingmodell eine bessere Einschätzung der Prognose ermöglicht, durch die vorliegende Studie ungeklärt.

Um eine bessere Aussage zum rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben von Patientinnen mit Diskrepanz im Grading beim Zervixkarzinom treffen zu können, müsste eine Studie mit größerem Patientenkollektiv und längerem Beobachtungszeitraum durchgeführt werden.

Die prognostische Wertigkeit der Lymphgefäßinfiltration ist Thema vieler verschiedener Studien^{4,56,63–66}. In diesen wird das Vorhandensein einer Lymphgefäßinfiltration als starker prognostischer Faktor angesehen. Vor allem für Patientinnen mit einem auf die Zervix begrenzten Tumor ohne parametrale Invasion (demnach Tumore in niedrigen Stadien) ist die Lymphgefäßinfiltration laut Takeda et al. und Horn et. al. einer der wichtigsten prognostischen Faktoren^{4,66}. Dies kann unter anderem durch die Korrelation von Lymphgefäßinfiltration und Lymphknotenmetastasen erklärt werden. Die Studie von Margolis et al. aus dem Jahr 2020 zeigt, dass bei Patientinnen im Stadium IA1 und IA2 der Nachweis von Lymphgefäßinfiltrationen mit einer doppelt so hohen Anzahl von pelvinen Lymphknotenmetastasen verbunden ist⁶⁵. Im Stadium IA2 ist dies zudem mit einem verminderten Gesamtüberleben assoziiert. Auch die Studie von Lee et al. bestätigt die signifikante Korrelation zwischen Lymphgefäßinfiltration und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen⁶⁷. Demnach würde man bei einer Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration im prä- und postoperativem Staging eine negative Auswirkung der präoperativen Unterschätzung auf die Prognose vermuten. Die Auswirkungen der Diskrepanz bezüglich der Lymphgefäßinfiltration des Zervixkarzinoms wurde bisher allerdings nicht untersucht. In dem vorliegenden Patientenkollektiv konnte eine Diskrepanz im Sinne einer präoperativen Unterschätzung nicht festgestellt werden. Ausschließlich eine Diskrepanz im Sinne einer präoperativen Überschätzung wurde in 6,7% der Fälle ermittelt. Dementsprechend kann anhand der vorliegenden Studie keine Aussage bezüglich einer möglichen schlechteren Prognose aufgrund einer präoperativen Unterschätzung der Lymphgefäßinfiltration getroffen werden. Allerdings weist keine Patientin, die präoperativ bezüglich der Lymphgefäßinfiltration überschätzt wurde, ein Rezidiv auf. Mithilfe der Log-Rank-Methode konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanz nachgewiesen werden. Auch finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten der präklinischen Risikofaktoren oder der prätherapeutischen Diagnostik zwischen den Patienten mit und ohne Diskrepanz. Hierbei ist zu beachten, dass ausschließlich bei zwei Patientinnen eine Diskrepanz vorlag. Dies schränkt die Aussagekraft der Analysen stark ein. Darüber hinaus stuft die Leitlinie die bisherigen Fallzahlen in publizierten Studien als zu gering ein, um eine prognostische Relevanz der Lymphgefäßinfiltration zu bestätigen². Auch die Studie von Singh et al. betont, dass die Lymphgefäßinfiltration als wichtiger Faktor für die Vorhersage lokaler Rezidive nicht von anderen Studien bestätigt werden konnte⁵⁶. Um die prognostische Relevanz der Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration genauer beurteilen zu können, wäre eine weitere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

Die prognostische Relevanz der Veneninvasion beim invasiven Zervixkarzinom ist laut aktueller Leitlinie schwierig zu beurteilen². Zum einen liegt selten eine Veneninvasion vor, zum anderen wird sie in Studien meist nicht isoliert, sondern zusammen mit anderen Risikofaktoren

untersucht². Diese Problematik wird auch durch die Studie von Bommel et al. bestätigt, die zeigt, dass die Veneninvasion häufig zusammen mit der Lymphgefäßinfiltration betrachtet wird⁵⁷. Bei separater Beurteilung zeigen Patientinnen mit Veneninvasion jedoch eine besonders schlechte Überlebensrate von 21-50%. Die Seltenheit der Veneninvasion wird durch die Studie von Höckel et al. untermauert⁶⁸. Hier tritt eine Veneninvasion in nur 11 % der Fälle auf. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine Veneninvasion postoperativ nur bei 4,8% der Patientinnen festgestellt werden. Eine Diskrepanz im Sinne einer präoperativen Unterschätzung der Veneninvasion wurde lediglich bei einer Patientin (3,6%) beobachtet. Basierend auf den Ergebnissen von Bommel et al. würde man für diese Patientin eine schlechtere Prognose mit einem kürzeren rezidivfreien Überleben erwarten. Diese Annahme konnte in der Kaplan-Meier-Analyse jedoch aufgrund der zu geringen Datenlage nicht bestätigt werden. Angesichts der vorliegenden Datenlage mit nur einer betroffenen Patientin konnte zudem kein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich der Häufigkeiten der Risikofaktoren oder der prätherapeutischen Diagnostik zwischen Patientinnen mit und ohne Diskrepanz ermittelt werden. Die vorliegende Studie erlaubt demnach keine Schlussfolgerung bezüglich der prognostischen Relevanz der Veneninvasion beim frühen Zervixkarzinom. Für belastbare Ergebnisse ist daher eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Patientinnen mit Diskrepanz in den Risikofaktoren G, L und V in der vorliegenden Studie keine Rezidive im Beobachtungszeitraum aufweisen. Sofern statistische Vergleiche mit den Patientinnen ohne Diskrepanz möglich waren, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des rezidivfreien Überlebens zwischen den Patientinnen beider Gruppen. Die Ergebnisse können auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Zum einen beschreiben Singh et al. 2004, dass die Vorhersage des Tumorverhaltens anhand histopathologischer Faktoren herausfordernd ist, da erhebliche Unterschiede in den histopathologischen Definitionen und Kriterien existieren⁵⁶. Zudem bestätigen Bommel et al., dass es schwierig ist, einzelne Faktoren isoliert zu betrachten, da sie häufig miteinander korrelieren⁵⁷. Beide Studien kommen zu dem Schluss, dass die Kombination mehrerer Faktoren eine schlechtere Prognose hat und somit allein die Kombination eine genaue Einschätzung des Tumors ermöglicht. Die aktuelle Leitlinie unterstützt diese Ergebnisse, indem sie empfiehlt, dass nur die Kombination von mindestens zwei Faktoren einen Einfluss auf die Therapieentscheidung haben sollte. Darüber hinaus ist die geringe Anzahl von Ereignissen im vorliegenden Studienkollektiv ein weiterer limitierender Faktor. Eine geringe Fallzahl kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen, wodurch aussagekräftige Zusammenhänge nicht identifiziert werden können. Die Limitationen der Studie werden im Folgenden näher erläutert.

5.3. Limitationen und Stärken der Arbeit

Bei jeder wissenschaftlichen Arbeit ist es wichtig, die Datenerhebung und -auswertung kritisch zu hinterfragen und mögliche Einschränkungen und Fehlerquellen offen zu legen. Auch die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Eine zentrale Limitation ist die geringe Stichprobengröße, die die Aussagekraft der Analysen erheblich beeinflusst. Die geringe Fallzahl schränkt die statistische Teststärke ein und erhöht das Risiko falsch-negativer Ergebnisse. Das kann dazu führen, dass mögliche relevante Unterschiede zwischen den untersuchten Variablen nicht erkannt werden. Insbesondere die geringe Anzahl von Patientinnen mit Diskrepanzen in den Risikofaktoren G, L und V stellt eine Herausforderung für die Bildung belastbarer Ergebnisse dar. Deswegen war die Durchführung weiterer ursprünglich geplanter Analysen zudem nicht möglich. Zusätzlich wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die geringe Stichprobengröße und die damit verbundene geringe Anzahl an Ereignissen (fünf Rezidive, kein Todesfall) weiter eingeschränkt.

Darüber hinaus liegt ein retrospektives Studiendesign vor. Dies stellt eine weitere Limitation dar, da retrospektive Studien insbesondere im Hinblick auf die Auswahl der Patientinnen und die Qualität der erhobenen Daten anfälliger für Fehler sind. Das kann die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen und die Gültigkeit der beobachteten Zusammenhänge einschränken.

Ein weiterer limitierender Faktor ist das Vorhandensein fehlender bzw. unvollständige Daten in der vorliegenden Stichprobe. Einige relevante Informationen, wie beispielsweise zur prätherapeutischen Diagnostik oder zu prä- und postoperativ erhobenen Risikofaktoren, konnten nicht bei allen Patientinnen erhoben werden. Diese fehlenden Daten können zu Verzerrungen führen, da sie die Interpretation von Ergebnissen erschweren und die statistische Analyse beeinflussen.

Zudem zeigt die Literaturrecherche einige Lücken zum Thema Diskrepanz der histopathologischen Risikofaktoren beim Zervixkarzinom auf. Daher musste auf Studien anderer gynäkologischer Karzinome zurückgegriffen werden, die jedoch nicht vollständig auf das Zervixkarzinom übertragbar sind [61, 62, 63]. Zudem kamen Publikationen zum Einsatz, die bereits vor dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden [27, 29, 31, 42, 44, 52, 56]. Demnach konnte nicht jeder Teilaspekt dieser Arbeit durch aktuelle Studien belegt werden.

Trotz der Limitationen durch die geringen Fallzahlen, trägt die vorliegende Studie dazu bei, die bestehenden Forschungslücken im vorliegenden Themenbereich zu identifizieren. Die Ergebnisse zeigen, dass weitere Studien mit größeren Stichproben oder alternativen Ansätzen

notwendig sind, um die komplexen Zusammenhänge besser zu verstehen und allgemeingültige Aussagen treffen zu können.

Im Zuge der Ergebnisdiskussion und der kritischen Auseinandersetzung mit der Methodik wurde an geeigneter Stelle auf mögliche Forschungslücken und zukünftige Forschungsfragen für Folgeuntersuchungen hingewiesen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Gebärmutterhals. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg., Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut., 2023: S. 86-89.
- 2 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> (letzter Zugriff 05.05.2025).
- 3 Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 2005; **99**: 536–44.
- 4 Horn LC, Fischer U, Bilek K. Pathologisch-Anatomische Aufarbeitung und morphologische Basisinformationen für das Management von Dysplasien und Karzinomen der Cervix Uteri. *Zentralblatt für Gynakologie* 2001; **123**: 255–65.
- 5 Chen C, Zhang W, Liu P, Su G, Gong S, Li W. Discrepancies between clinical staging and surgicopathologic findings in early-stage cervical cancer and prognostic significance. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2019; **145**: 287–92.
- 6 Qin Y, Peng Z, Lou J, Liu H, Deng F, Zheng Y. Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIB: A retrospective analysis of 818 patients: Original Article. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; **49**: 542–4.
- 7 van Nagell JR, Roddick JW, Lowin DM. The staging of cervical cancer: Inevitable discrepancies between clinical staging and pathologic findings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1971; **110**: 973–8.
- 8 Abdul-Karim FW, Yang B. Cytologic-Histologic Discrepancies in Pathology of the Uterine Cervix: Analysis of the Clinical and Pathologic Factors. *Advances in Anatomic Pathology* 2017; **24**: 304–9.
- 9 Toure M, Bambara AT, Kouassi KKY, Seka EN, Dia JM, Yao I, Kimso O, Adoubi I. Level of Concordance of Pre-, Intra-, and Postoperative Staging in Cervical Cancers (TREYA Study). *Journal of Oncology* 2017; **2017**: 1–5.
- 10 Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association* 2020; **112**: 229–32.
- 11 Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; **103**: 368–83.

- 12 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): DKA. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1., 2020, AWMF-Registernummer: 015/027OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom-praevention/> (letzter Zugriff 05.05.2025).
- 13 Ganzenmüller T, Soergel P, Weinmann S, Klug SJ. Risk factors and strategies for the primary prevention of cervical cancer: Incidence, mortality, epidemiology, and HPV vaccination. *Onkologie* 2020; **26**: 583–90.
- 14 Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002; **89**: 191–9.
- 15 Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *The Lancet* 2007; **370**: 1609–21.
- 16 Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet* 2002; **359**: 1085–92.
- 17 Wang SS, Gonzalez P, Yu K, Porras C, Li Q, Safaeian M, Rodriguez A, Sherman M, Bratti C, Schiffman M, Wacholder S, Burk R, Herrero R, Chanock S, Hildesheim A. Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. *PLOS One* 2010; **5**: 1–7.
- 18 Wang SS, Concepcion Bratti M, Rodríguez AC, Herrero R, Burk R, Porras C, González P, Sherman M, Wacholder S, Lan Z, Schiffman M, Chanock S, Hildesheim A. Common Variants in Immune and DNA Repair Genes and Risk for Human Papillomavirus Persistence and Progression to Cervical Cancer. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; **199**: 20–30.
- 19 Gabriel L, Solomayer EF. Früherkennung des Zervixkarzinoms. In: Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann M, Hrsg., Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Aufl. Berlin: Springer, 2019: S. 375-382.
- 20 Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, Van Doorn HC, Van Der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European Radiology* 2013; **23**: 2005–18.
- 21 Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission

- tomography/ computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Science* 2010; **101**: 1471–9.
- 22 Bipat S, Glas AS, Van Der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 2003; **91**: 59–66.
 - 23 Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Düber C, Battista MJ, Hötker AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 2017; **8**: 471.
 - 24 Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association* 2008; **178**: 855–62.
 - 25 Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *Journal of Women's health* 2012; **21**: 1031–7.
 - 26 UICC global cancer control. How to use the TNM Classification. 2023. https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf (letzter Zugriff 05.05.2025).
 - 27 Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2021; **155**: 28–44.
 - 28 Telloni SM. Tumor Staging and Grading: A Primer. *Methods in Molecular Biology* 2017; **1606**: 1–17.
 - 29 Horn LC, Brambs CE, Handzel R, Lax S, Sändig I, Schmidt D, Schierle K. Zervixkarzinom: Aktuelles zur Morphologie. *Pathologe* 2016; **37**: 542–8.
 - 30 Guskova E, Kit OI, Nerodo GA, Guskova N, Chernikova NV, Poryvaev YA, Nikitina V, Verenikina EV. Prognostic factors of cervical cancer recurrence. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: e17025–e17025.
 - 31 Van Nagell Jr. JR, Rayburn W, Donaldson ES, Hanson M, Gay EC, Yoneda J, Marayuma Y, Powell DF. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1979; **44**: 2354–61.
 - 32 Hong J, Tsai C, Lai C, Chang T, Wang C, Chou H, Lee S, Hsueh S. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2004; **60**: 249–57.
 - 33 Kamura T, Tsukamoto N, Saito T, Matsuyama T, Nakano H. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer* 1992; **69**: 181–6.
 - 34 Noh JM, Park W, Kim YS, Kim JY, Kim HJ, Kim J, Kim JH, Yoon MS, Choi JH, Yoon WS, Kim JY, Huh SJ. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical

- resection followed by radiotherapy: A multicenter retrospective study (KROG 13-10). *Gynecologic Oncology* 2014; **132**: 618–23.
- 35 Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby P, Camel H, Galakatos A, Kao M, Williamson J. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1991; **21**: 885–98.
 - 36 Obrzut B, Semczuk A, Naróg M, Obrzut M, Król P. Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIb: A Long-Term Follow-Up. *Oncology* 2017; **93**: 106–14.
 - 37 Lee YJ, Kim DY, Lee SW, Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. A postoperative scoring system for distant recurrence in node-positive cervical cancer patients after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection with para-aortic lymph node sampling or dissection. *Gynecologic Oncology* 2017; **144**: 536–40.
 - 38 Gebärmutterhals. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg., Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut., 2019: S. 86-89.
 - 39 Gebärmutterhals. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Hrsg., Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut., 2021: S. 94-97.
 - 40 López-Hernández D. Epidemiological Association Between Body Fat Percentage and Cervical Cancer: A Cross-sectional Population-based Survey from Mexico. *Archives of Medical Research* 2013; **44**: 454–8.
 - 41 Prompakay R, Promthet S, Kamsa-ard S, Suwanrungruang K, Wiangnon S, Bradshaw P. Relationship between the body mass index and abnormal pap smears. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2013; **14**: 5503–6.
 - 42 Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Stoehr S, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland S. Obesity and incidence of cancer: A large cohort study of over 145 000 adults in Austria. *British Journal of Cancer* 2005; **93**: 1062–7.
 - 43 Lacey Jr J V, Swanson CA, Brinton LA, Altekruze S, Barnes W, Gravitt P, Greenberg M, Hadjimichael O, McGowan L, Mortel R, Schwartz P, Kurman R, Hildesheim A, Hopkins J. Obesity As a Potential Risk Factor for Adenocarcinomas and Squamous Cell Carcinomas of the Uterine Cervix. *American Cancer Society* 2003; **98**: 814–21.
 - 44 Poorolajal J, Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: A meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention* 2016; **25**: 232–8.
 - 45 Robert Koch Institut. Themenschwerpunkt Übergewicht und Adipositas. 2024. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html (letzter Zugriff 05.05.2025).

- 46 Franco EL, Duarte-Franco E, Ferencz A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Canadian Medical Association Journal* 2001; **164 (7)**: 1017–25.
- 47 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of Pathology* 1999; **189**: 12–9.
- 48 Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJLM, Snijder PJF, Bosch FX, De Sanjosé S, Munoz N. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; **14**: 805–14.
- 49 Winkelstein W. Smoking and cervical cancer - current status: a review. *American Journal of Epidemiology* 1990; **131 (6)**: 945–57.
- 50 Robert Koch Institut. Gesundheit in Deutschland aktuell. https://public.tableau.com/app/profile/robert.koch.institut/viz/Gesundheit_in_Deutschland_aktuell/GEDA_20192020-EHIS (letzter Zugriff 05.05.2025).
- 51 Malevolti MC, Maci C, Lugo A, Possenti I, Gallus S, Gorini G, Carreras G. Second-hand smoke exposure and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2023; **149**: 14353–63.
- 52 Su B, Qin W, Xue F, Wie X, Guan Q, Jiang W, Wang S, Xu M, Yu S. The relation of passive smoking with cervical cancer A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* 2018; **97**: 1–7.
- 53 Zhu X, Ye L, Fu Y, You B, Lu W. Radical Hysterectomy With Preoperative Conization in Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Pairwise and Network Meta-Analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2024; **31**: 193–9.
- 54 Klapdor R, Hertel H, Delebinski L, Hillemanns P. Association of preoperative cone biopsy with recurrences after radical hysterectomy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2022; **305**: 215–22.
- 55 Chang CS, Song Min J, Hyeon Song K, Hun Choi C, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Lee YY. The Role of Conization before Radical Hysterectomy in Cervical Cancer including High Risk Factors of Recurrence: Propensity Score Matching. *Cancers (Basel)* 2022; **14 (16)**: 1–12.
- 56 Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - A review. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004; **14**: 741–50.
- 57 van Bommel PFJ, van Lindert ACM, Kock HCLV, Leers WH, Neijt JP. A review of prognostic factors in early-stage carcinoma of the cervix (FIGO I B and II A) and implications for treatment strategy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 1987; **26**: 69–84.

- 58 Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2009; **32**: 411–6.
- 59 Horn LC, Höhn AK, Hentschel B, Fischer U, Bilek K, Brambs CE. Prognostic relevance of low-grade versus high-grade FIGO IB1 squamous cell uterine cervical carcinomas. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2019; **145**: 457–62.
- 60 Lago V, Martín B, Ballesteros E, Cárdenas-Rebollo JM, Minig L. Tumor Grade Correlation between Preoperative Biopsy and Final Surgical Specimen in Endometrial Cancer: The Use of Different Diagnostic Methods and Analysis of Associated Factors. *International Journal of Gynecological Cancer* 2018; **28**: 1258–63.
- 61 Knuttel FM, Menezes GLG, Van Diest PJ, Witkamp AJ, Van Den Bosch MAAJ, Verkooijen HM. Systematic review Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *British Journal of Surgery* 2016; **103**: 644–55.
- 62 Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, Ghorab Z, Dubé V, Nofech-Mozes S. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. *British Journal of Cancer* 2014; **110**: 609–15.
- 63 Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecologic Oncology* 2004; **92**: 525–9.
- 64 Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H, Jacobs IJ. Clinical Value of Immunohistochemically Detected Lymphovascular Space Invasion in EarlyStage Cervical Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2008; **15 (9)**: 2581–8.
- 65 Margolis B, Cagle-Colon K, Chen L, Tergas AI, Boyd L, Wright JD. Prognostic significance of lymphovascular space invasion for stage IA1 and IA2 cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2020; **30**: 735–43.
- 66 Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 2002; **81**: 1144–51.
- 67 Lee KBM, Lee JM, Park CY, Lee KB, Cho HY, Ha SY. Lymph node metastasis and lymph vascular space invasion in microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; **16**: 1184–7.
- 68 Höckel M, Horn LC, Tetsch E, Eibenkel J. Pattern analysis of regional spread and therapeutic lymph node dissection in cervical cancer based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol* 2012; **125**: 168–74.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2020 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs</i>	Seite 11
Abbildung 2	<i>Altersspezifische Neuerkrankungsraten je 100.000 Frauen in Deutschland 2019-2020</i>	Seite 11
Abbildung 3	<i>Schematische Darstellung der histologischen Parameter L und V</i>	Seite 17
Abbildung 4	<i>Schematische Darstellung des histologischen Parameters G nach konventionellem Grading</i>	Seite 18
Abbildung 5	<i>Stark vereinfachte Darstellung der primären Therapie des Zervixkarzinoms nach FIGO-Stadium</i>	Seite 19
Abbildung 6	<i>Darstellung der Altersverteilung bei Erstdiagnose in Altersgruppen</i>	Seite 30
Abbildung 7	<i>Darstellung des BMI in kg/m² in Gruppen</i>	Seite 31
Abbildung 8	<i>Darstellung des primären HPV-Status</i>	Seite 32
Abbildung 9	<i>Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz des Gradings nach konventionellem Modell</i>	Seite 43
Abbildung 10	<i>Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz des Gradings nach binärem Modell</i>	Seite 43
Abbildung 11	<i>Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz der Veneninvasion</i>	Seite 44
Abbildung 12	<i>Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens basierend auf der Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration</i>	Seite 45

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Darstellung der TNM-Klassifikation und der FIGO-Stadien zur Einteilung des Zervixkarzinoms</i>	Seite 15
Tabelle 2	<i>Übersicht der histologischen Risiko-/ Prognosefaktoren und deren Therapierelevanz beim Zervixkarzinom >T1a</i>	Seite 21
Tabelle 3	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	Seite 22
Tabelle 4	<i>Darstellung der ermittelten Parameter ohne histopathologische Parameter</i>	Seite 24
Tabelle 5	<i>Darstellung der histopathologischen Parameter</i>	Seite 25
Tabelle 6	<i>Daten präklinische Risikofaktoren und Diagnostik</i>	Seite 29
Tabelle 7	<i>Daten der Tumorklassifikation</i>	Seite 32
Tabelle 8	<i>Daten des prä- und postoperativen Gradings</i>	Seite 34
Tabelle 9	<i>Daten der prä- und postoperativen Veneninvasion</i>	Seite 35
Tabelle 10	<i>Daten der prä- und postoperativen Lymphgefäßinfiltration</i>	Seite 36
Tabelle 11	<i>Diskrepanz des konventionellen Gradings nach drei Kategorien versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation</i>	Seite 38
Tabelle 12	<i>Diskrepanz des binären Gradings nach zwei Kategorien versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation</i>	Seite 39
Tabelle 13	<i>Diskrepanz der Veneninvasion versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation</i>	Seite 40
Tabelle 14	<i>Diskrepanz der Lymphgefäßinfiltration versus Alter bei ED, BMI, HPV-Status, Raucherstatus und Konisation</i>	Seite 41
Tabelle 15	<i>Daten von Follow-Up und Outcome</i>	Seite 42
Tabelle 16	<i>Übersicht der genannten Studien bezüglich der Diskrepanz im Grading</i>	Seite 50

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die in dieser Studie vorgestellten Ergebnisse wurden im Mai 2025 im Journal of Clinical Medicine unter dem Titel „The predictive value of preoperative histological risk factors in early cervical cancer“ von Jana Adams, Amelie Wingels, Constanze Amir-Kabirian, Janice Katharina Jeschke, Lara Gesemann, Büsra Eser, Caroline Lenz, Bernd Morgenstern und Fabinsky Thangarajah veröffentlicht. (DOI: 10.3390/jcm14103277)