

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor Prof. Dr. K. Dietrich

in Zusammenarbeit mit

der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Helios Klinikum Krefeld
Direktor Prof. Dr. M. Friedrich

**„Welche klinischen bzw. morphologischen Parameter
haben besonderen Einfluß auf den Krankheitsverlauf
von operierten Patientinnen mit Cervix-Carcinom?“**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-aus der medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Björn Ingolf Friedrich
aus Detmold

Lübeck 2008

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Michael Friedrich

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Alexander Herold

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.12.2008

**gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -**

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	3
2.	Problemstellung.....	3
	2.1 Voraussetzungen	4
	2.2 statistische Vergleichbarkeit	8
3.	Krankengut und Methodik.....	9
	3.1 Verlauf	10
	3.2 Dokumentationsbogen	11
	3.3 Überleben, Rezidivfreiheit und Kontrolle	16
4.	Ergebnisse.....	17
	4.1 klinischer Befund	17
	4.2 Anamnestiche Daten	19
	4.3 Prä-operative Diagnostik	22
	4.4 Histologische Untersuchungen des Operationspräparates	28
	4.5 Operativer und Post-operativer Verlauf	34
5.	Klinischer Verlauf.....	37
	5.1 Rezidive	37
	5.2 Überleben	38
	5.3 Stadienbezogene Überlebensrate	42
	5.4 Überlebensrate unter Berücksichtigung histo- morphologischer Kriterien	44
	5.5 Überlebensrate in Relation zur adjuvanten postoperativen Behandlung	54
6.	Diskussion.....	57
	6.1 Alter und Nikotinabusus	57
	6.2 Symptomatik	58
	6.3 Präoperative Diagnostik	59
	6.4 Komplikationen	60
	6.5 Histo-morphologische Aspekte des Operationspräparates	61
	6.6 Adjuvante Therapiemaßnahmen	66
	6.7 Verlaufskontrollen	69
7.	Schlussfolgerung.....	70
8.	Literaturverzeichnis.....	74
9.	Danksagung.....	83
10.	Lebenslauf.....	84

1. Einleitung

Das Cervix Carcinom ist weltweit das häufigste Carcinom, in Deutschland liegt die Inzidenz bei etwa 13-15 / 100000 Frauen, dieses entspricht etwa 6000 neuen Erkrankungen pro Jahr. Die Mortalität liegt bei etwa 2000 Todesfällen pro Jahr.

In der Entwicklung eines Cervix Carcinoms kommt es primär zu Epithelausreifungsstörungen, die unterteilt werden in leichte Dysplasien (CIN I), mäßige Dysplasien (CIN II) und schwere Dysplasien oder auch das Carcinoma in situ (CIN III). Aus jeglicher Dysplasiestufe kann sich ein invasives Carcinom entwickeln. Neben exogenen Faktoren, welche die Entstehung begünstigen, wie z.B. der niedrige sozioökonomische Status, frühzeitig aufgenommenen Geschlechtsverkehr, häufiger Partnerwechsel, ungenügende Genitalhygiene und eine hohe Anzahl von Geburten, ist auch die virale Genese zu benennen, hier das Herpes simplex Virus (HSV 2) und das humane Papillomavirus (HPV) (Baltzer et al. 1999).

Mit der in der Bundesrepublik nunmehr flächendeckend vorhandenen Vorsorgeuntersuchung bei Frauen ab dem frühen Erwachsenenalter, ist heute die Grundvoraussetzung für eine Früherkennung eines Carcinoms der Cervix uteri bzw. seiner Vorstufen gegeben. Es sollte somit früher denn je möglich sein, Patientinnen mit solchen zu erkennen und zu behandeln.

2. Problemstellung

Die folgende Arbeit soll analysieren, welche klinischen und morphologischen Parameter einen besonderen Einfluß auf den Krankheitsverlauf und damit besonderen Einfluß auf die Überlebensrate von Patientinnen haben, die wegen eines solchen Carcinoms der Cervix uteri in den Jahren 1989 bis 2000 in der Frauenklinik des Klinikum Krefeld operiert worden sind. Darüber hinaus soll

diese Arbeit einen Vergleich mit einem historischen Kollektiv von 1092 Patientinnen mit Cervix - Carcinom ermöglichen, die in den Jahren 1958 bis 1974 in 4 verschiedenen deutschen Universitätskliniken (Köln, Erlangen, Heidelberg und München I) operiert worden sind.

Ein solcher Vergleich ist dadurch möglich, dass die präoperative Diagnostik, die Indikationsstellung zur Operation, das operative Vorgehen und die einheitliche histo-morphologische Beurteilung der Operationspräparate vergleichbar waren. Zur Auswertung wurde ein standardisierter Merkmalskatalog anamnestischer Daten, klinischer und histo-morphologischer Befunde, sowie das Ergebnis der Verlaufskontrolle, sowohl für das aktuelle Kollektiv, als auch für das historische Kollektiv herangezogen. Folgende spezifische Voraussetzungen für die Vergleichbarkeit von möglichen Einflussfaktoren sind zu fordern:

2.1 Voraussetzungen:

Voraussetzung zur Vergleichbarkeit von möglichen beeinflussenden Parametern ist eine ausreichende Größe des Patientinnenkollektivs, sowie einheitliche prä- und postoperative Versorgung und vor allem auch Dokumentation.

Somit stellen sich auch folgende Fragen zur Vergleichbarkeit:

1. Umfaßt das Kollektiv genügend Patientinnen, um valide Aussagen treffen zu können?
2. Ist die Auswahl der Patientinnen über einen einheitlichen Modus geschehen?

3. Ist die Indikationsstellung zur klinischen Diagnostik vergleichbar?
4. Um den standardisierten Merkmalskatalog auf alle Patientinnen anwenden zu können, bedarf es einer einheitlichen Anamneseerhebung und Dokumentation in der Krankenakte. Ist dies in allen Fällen geschehen?
5. Ist die Indikationsstellung zur Operation einheitlich?
6. Wurde die Wahl der Operationsmethode nach den gleichen einheitlichen und reproduzierbaren Kriterien getroffen?
7. Gibt es Operateur – bedingte Unterschiede in der Ausführung der Operationsmethode?
8. Ist eine einheitliche Begutachtung der Operationspräparate gewährleistet?
9. Gibt es Unterschiede in der Indikationsstellung zur postoperativen Bestrahlung und Chemotherapie?
10. Sind die Durchführungen von Chemotherapie und/oder Bestrahlung einheitlich?

Sämtliche Antworten der oben aufgeführten Fragen lassen einen Vergleich des Patientinnenkollektivs zu:

Ad 1:

113 operierte Patientinnen lassen eine valide Bewertung einzelner Tumorparameter sowie kumulativer Überlebensraten zu.

Ad 2:

Entsprechend den Aufzeichnungen der Operationsbücher aus den Jahren 1989 bis 2000 wurden Patientinnen rekrutiert. Für sämtliche liegt eine lückenlose Dokumentation von

- Vordiagnostik
- Operation
- Histo-morphologischem Befund

und

- Nachsorge

vor.

Ad 3:

Sämtliche Patientinnen wurden wegen auffälliger zytologischer oder histologischer Portiobefunden eingewiesen, die sich anschließende prä-operative Diagnostik in der Klinik war standardisiert und somit jederzeit vergleichbar.

Ad 4:

Über den gesamten Zeitraum der Diagnostik und Behandlung liegt eine standardisierte Befunddokumentation vor.

Ad 5:

Die Indikation zur Operation wurde in der Klinik allein von dem Direktor der Klinik bzw. seinem Stellvertreter gestellt, so dass eine einheitliche Befunddokumentation und Indikationsstellung sichergestellt ist.

Ad 6:

Alle Patientinnen wurden nach einer einheitlichen Operationsmethode der Wertheim-Meigs-Operation operiert. Die Operation wurde vom Direktor der Klinik, von seinem Stellvertreter oder einem erfahrenen Oberarzt durchgeführt, so dass eine einheitliche Operationweise sichergestellt war.

Unter Berücksichtigung des Lebensalters konnten bei jungen Frauen die Adnexen belassen werden, lag allerdings ein Tumorbefall des Corpus uteri vor, musste entsprechend der dann gegebenen möglichen kontinuierlichen Tumorausbreitung, sei es kontinuierlich, sei es metastatisch, die Adnektomie durchgeführt werden, unabhängig vom Lebensalter.

Bei der postmenopausalen Frau wurde immer die Adnektomie durchgeführt.

Ad 7:

Als Operateure kamen nur erfahrene in Frage, die Operation war standardisiert, alle Operateure entstammen der gleichen Schule, so dass die Operationen vergleichbar waren.

Ad 8:

Alle Operationspräparate wurden ausnahmslos im pathologischen Institut des Klinikum Krefeld, Direktor Prof. Dr. M. Gokel untersucht. Es lag ein standardisiertes Untersuchungsverfahren vor, sodass sichergestellt war, dass eine einheitliche Befunderhebung erfolgte.

Ad 9:

Während des gesamten Untersuchungszeitraumes bestand eine einheitliche Vorgehensweise, was eine eventuelle Zusatzbehandlung anbelangte. Bei einem im Gesunden entfernten, nicht metastasierten Carcinom, konnte auf eine postoperative Strahlentherapie verzichtet werden. Lag ein metastasierter Befall vor, erfolgte die zusätzliche Bestrahlung.

Bei nachgewiesenem Tumoreinbruch in Blutgefäße wurde die Bestrahlungsbehandlung mit einer Chemotherapie kombiniert.

Auch dieses Vorgehen des Verzichtes auf eine obligatorische Nachbestrahlung bzw. die Indikationsstellung zu einer Zusatztherapie, sei

es alleinige perkutane Bestrahlung, sei es die zusätzliche Chemotherapie, war standardisiert und somit vergleichbar.

Ad 10:

Sämtliche Patientinnen wurden bei notwendiger Zusatzbehandlung, sei es Bestrahlungstherapie, sei es Chemotherapie, in der Frauenklinik nach standardisiertem Vorgehen therapiert: Hierdurch war ein einheitlicher Bestrahlungsmodus in Art und Dosis sichergestellt, gleiches gilt für die Dauerdosis und Kombination der Chemotherapie.

2.2 statistische Vergleichbarkeit

Ebenfalls ist für die Vergleichbarkeit der Daten zu hinterfragen, ob die erhobenen Befunde und Daten statistisch miteinander vergleichbar und auszuwerten sind.

Da für jede Patientin der standardisierte Fragebogen mit 191 Fragen zur Anwendung kam, sind die erhobenen Daten inhaltlich und in ihrer Form einer statistischen Auswertung zugänglich und miteinander vergleichbar.

3. Krankengut und Methodik

Im Zeitraum vom 01.01.1989 bis zum 31.12.2000 wurden in der Frauenklinik des Klinikum Krefeld (Direktor Prof. Dr. Jörg Baltzer) 113 Patientinnen wegen eines histologisch gesicherten Cervix-Carcinom operiert. Bei allen Patientinnen war die Diagnose durch eine Gewebeentnahme und histologische Sicherung des Carcinoms vorausgegangen. Alle Patientinnen wurden vom Direktor der Klinik bzw. seinem Stellvertreter untersucht und die Indikation zur Operation gestellt. Als Voruntersuchung wurde im Hinblick auf die Tumorausdehnung bei 66 die Zystoskopie und bei 62 die Rektoskopie durchgeführt. Bei 24 Patientinnen erfolgte die zusätzliche Abdomen-CT-Kontrolle, bei insgesamt 29 Patientinnen wurde eine MRT-Untersuchung zur Therapieplanung durchgeführt.

Bei Frauen mit frühem Carcinom und nicht zu erwartendem Tumorübergang auf die Blase bzw. das Rectum wurde auf eine Cystoskopie bzw. auf eine Rectoskopie verzichtet, wie dies den neueren Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie entspricht.

Das Kollektiv wurde ausschließlich über die geführten Operationsbücher der Jahre 1989 bis 2000 ermittelt. Dieses Patientinnenkollektiv bildet die Grundlage der Arbeit. Die Limitierung bis zum Jahr 2000 erfolgte aus dem Grund, dass reale 5-Jahres-Überlebensraten und nicht kumulative Überlebensraten ermittelt werden sollten.

Nach entsprechender anästhesiologischer Voruntersuchung erfolgte die erweiterte operative Behandlung nach Wertheim-Meigs mit systematischer pelviner bzw. falls erforderlich paraaortaler Lymphadenektomie. Die Operation wurde immer vom Längsschnitt aus vorgenommen, der über den Nabel hin verlängert wurde. Die Prüfung der Operabilität erfolgte zunächst durch Eröffnung der paravesicalen Grube, war hier eine Operationsebene gegeben, wurde der operative Eingriff in typischer Weise durchgeführt, wobei die Lymphonodektomie vorangestellt wurde. Der operative Eingriff wurde mit Entfernung paraaortaler Lymphknoten beidseits begonnen, diese

Lymphknoten wurden zur Schnellschnittuntersuchung gegeben, fand sich kein Hinweis für eine metastatische Absiedlung, wurde auf eine erweiterte paraaortale Lymphonodektomie verzichtet unter dem Aspekt, dass bei Frauen mit Cervix-Carcinom eine äußerst geringe Häufigkeit von sogenannten Skip-Metastasen zu verzeichnen ist, d.h. dass bei negativen paraaortalen Lymphknoten auf eine Erweiterung der paraaortalen Lymphonodektomie verzichtet werden darf. Die weiteren pelvinen Lymphknotenstationen wurden entsprechend ihrer Lokalisation seitengleich en bloc reseziert und getrennt zur histo-morphologischen Untersuchung gegeben, entsprechend dem von Ober, Meinrenken bzw. Käser, Iklee beschriebenen Vorgehen (Ober u. Meinrenken 1964, Käser u. Iklee 1973, Baltzer et al. 2005)

In Abhängigkeit vom Lebensalter bzw. von der Tumorausbreitung konnte bei jungen Frauen die Belassung der Adnexen erfolgen, da aus der Literatur bzw. der eigenen histologischen Untersuchung erkennbar war, dass nur ein minimales Risiko für eine metastatische Absiedlung in die Adnexen besteht. Dieses Risiko war erhöht, wenn das Carcinom das Corpus uteri befallen hatte. In diesen Fällen entsprach die metastatische Absiedlung in die Adnexe der von Frauen mit Endometriumcarcinom. D.h. dass bei Corpusbefall die Adnektomie erfolgen musste, unabhängig vom Lebensalter der Patientin. Bei Frauen in der Postmenopause wurde bei funktionslosen Ovarien immer die Adnektomie durchgeführt.

3.1 Verlauf

Der postoperative Verlauf wurde den Krankenakten der Frauenklinik entnommen, der weitere Verlauf den Aufzeichnungen eines möglichen erneuten stationären Aufenthaltes, sowie den Akten der Strahlenklinik und durch schriftliche und telefonische Befragungen der zuvor und weiter behandelnden niedergelassenen Kollegen.

In 6 Fällen waren die Patientinnen nach stationärer Behandlung weder beim zuweisenden Gynäkologen, noch bei dem behandelnden Hausarzt zu weiteren Untersuchungen erschienen.

In 4 Fällen waren den Kollegen, die als behandelnde Ärzte in der Krankenakte angegeben waren, die jeweiligen Patientinnen nicht bekannt, sowie nicht in der Kartei gelistet.

In 1 Fall war die betreffende Patientin Insassin der Justizvollzugsanstalt und die entsprechende Akte nicht verfügbar.

3.2 Dokumentationsbogen

Die einzelnen Krankenakten und Krankengeschichten wurden nach einem standardisierten Fragenkatalog, bestehend aus 191 Einzelpunkten, bearbeitet.

3.2.1 Stammbblatt:

Für jede Patientin wurde ein Stammbblatt erstellt, welches Anschrift, Geburtsdatum, Nationalität und eine Übersicht des Gynäkologen, des Hausarztes und anderer eventuell als Ansprechpartner für die Verlaufskontrolle fungierender Ärzte enthält.

3.2.2 Anamnese und Familienanamnese:

Hier wurden Alter am OP Tag, Menarchenalter, Anzahl der Schwangerschaften und Geburten, angewandte Verhütungsmethode oder Gravidität bei Diagnosestellung, sowie ein möglicher Nikotinabusus dokumentiert. Bezüglich der Familienanamnese wurden Carcinom Erkrankung in der Familie abgefragt und spezifiziert.

3.2.3 Symptome:

Die Dokumentation erfolgte standardisiert mit Datum der 1. Facharztuntersuchung, Dauer der vorliegenden Beschwerden, Differenzierung eines möglichen Fluors oder einer Blutung (z.B. einer Kontaktblutung), sowie die Frage nach Schmerzen, bzw. der Lokalisation von Schmerzen.

3.2.4 Klinische Daten:

Die klinischen Daten bestehen aus dem Datum der Klinikaufnahme, Größe und Gewicht, sowie die Frage nach einer Komorbidität z.B. im Sinne eines Diabetes mellitus und der entsprechenden medikamentösen Behandlung.

3.2.5 Tumordiagnostik:

Dieser Teil umfaßt den Umfang der durchgeführten Diagnostik. Es wurde jeweils zu jedem Punkt getrennt der Befund außerhalb und in der Frauenklinik dokumentiert, z.B. wurde eine Kolposkopie außerhalb durchgeführt? War diese normal, suspekt oder positiv?

Gleiches wurde für die in der Frauenklinik durchgeführte Untersuchung erhoben.

Weiterhin jeweils getrennt Befund der Cytologie, Art der Diagnosesicherung (PE, Abrasio, Konus, Konus-Abrasio, Bröckel-PE). Das Ergebnis der Histologie wurde unterteilt in Plattenepithel-Carcinom, Adeno-Carcinom oder Sonstige, sowie der entsprechende Reifegrad (G1-G3). Das Datum wurde selbstverständlich notiert.

Zusätzliche Diagnostik wurde mit dem entsprechenden Ergebnis abgefragt, hier wurde gefragt nach Cystoskopie, i.v. Pyelogramm, Nierensonographie, Isotopennephrogramm, CT, MRT, Rektoskopie und Oberbauchsonographie.

3.2.6 Behandlung:

Nachdem getrennt Einweisungsbefund und die klinische Einstufung durch Prof. Dr. Baltzer oder seinen Stellvertreter abgefragt wurden, stellten die weiteren Punkte des Fragenkataloges das Operationsdatum, den Operateur, die genaue Art der Operation dar. Hier wurde unterschieden in Operation nach Wertheim, Entfernung der Adnexen (rechts, links, beidseits?).

3.2.7 Nachbehandlung:

Zur Nachbehandlung war zu erfragen, ob es eine Bestrahlung des Scheidenabschlusses gab, die Dosis und die Anzahl der Sitzungen, weiterhin die Durchführung einer perkutanen Bestrahlung mit Dosis pro Feld, Gesamtdosis, Beginn und Ende der Bestrahlung.

Bei der Rubrik Chemotherapie das angewandte Schema, Beginn, Ende, Anzahl der Zyklen und Gesamtdauer in Wochen.

3.2.8 Verlaufbeobachtung intraoperativ:

Es erfolgte eine Dokumentation von möglichen intraoperativen Komplikationen, in Form von Blasen-, Darm-, Ureterenverletzung mit Seitenlokalisation sowie Beschreibung von möglichen weiteren Komplikationen.

3.2.9 Verlaufsbeobachtung postoperativ:

Kam es zu operativen Komplikationen, wie Myokardinfarkt, Lungenembolie, Sepsis, Peritonitis, Ileus oder Symptomen, die mit Läsionen von Blase, Ureter oder Darm in Zusammenhang gebracht werden könnten?

3.2.10 Tumorhistologie:

Ein wichtiger Bereich des Fragenkataloges bezieht sich auf die weitere Morphologie des Tumors. Zunächst zur Frage, ob restliches Tumorgewebe am Operationspräparat nachweisbar war, z.B. nach vorausgegangener Konisation. So wurde neben der Angabe „kein Resttumor, der Befund von Randbelag des Carcinoms, Mikro- und Makrocarcinom registriert“. Unterschieden wurde zwischen Plattenepithelcarcinom, Adenocarcinom, Mischformen oder sonstigen Tumoren. Das Grading des Tumors erfolgte entsprechend dem histopathologischen Grading von Cervixcarcinomen, G1-G3. Auch die Form des Tumorwachstums wurde registriert, sei es exophytär, endophytär oder einer Mischform des Tumorwachstums. Gleiches gilt für die Lokalisation des Tumors, hier wurde zwischen Portiooberfläche, Cervicalkanal oder Befall von Portiooberfläche und Cervicalkanal unterschieden. Bei der Frage nach dissoziiertem Tumorwachstum wurde unterschieden zwischen Fehlen, wenig oder ausgeprägt. In jedem Fall wurde registriert, ob ein Tumorbefall von Lymphgefäßen bzw. Blutgefäßen vorhanden war. Registriert wurde auch die entzündliche Begleitreaktion des umgebenden Stromas. Es wurde unterschieden zwischen ausgeprägter entzündlicher Reaktion und schwacher entzündlicher Stromareaktion bzw. fehlender Begleitreaktion des Stromas.

Zuletzt wurde die operative Entfernung im Gesunden abgefragt, gab es Resttumorgewebe im Absetzungsrand, wenn ja wurde die Lokalisation dokumentiert.

Jeweils für cervixnahes Parametrium, mittleres Parametrium und beckenwandnahes Parametrium wurde geprüft, ob ein kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Befall gegeben war, sowie ob dies links, rechts oder beidseits der Fall war. Waren parametranes Zwischengewebe oder Lymphknoten befallen, Vagina, Corpus und Tuben kontinuierlich oder

diskontinuierlich? Gab es eine Infiltration von Endometrium oder Myometrium? Gab es eine Metastasierung in die Ovarien?

Zuletzt wurde der Lymphknotenstatus erhoben, wieviele Lymphknoten wurden entfernt und wieviele hiervon waren befallen?

3.2.11 Tumormetrie:

In Bezug auf die Tumormetrie wurden folgende Daten festgehalten: Cervixlänge, -höhe und -breite, ebenfalls Tumurlänge, -höhe und -breite sowie das daraus berechnete Tumolvolumen und die Invasionstiefe.

3.2.12 Verlaufsbeobachtung:

In der Rubrik Verlaufsbeobachtung wurden wichtige Daten zur weiteren Informationssammlung erhoben, abgefragt wurde die Nachuntersuchung mit Datum und durch wen sie erfolgt ist. Wann die letzte Eintragung über den Verlauf datiert ist, ob die Patientin verstorben ist und wenn ja, wann und woran. Hier ebenfalls Informationen über eine eventuelle Obduktion und das entsprechende Ergebnis.

Darüber hinaus wurde dokumentiert, ob es eine Fistelbildung zur Scheide, zum Rectum oder zur Blase im Verlauf gegeben hat und ob hieraus eine Probe entnommen wurde.

Für den Fall, dass es zu einem Rezidiv gekommen ist, so wurden Informationen über die Zytologie, die Histologie und die Lokalisation (Vaginalstumpf, Vagina, Restparametrium, Beckenwand) festgehalten. Für den Fall eines Rezidivs waren die Formen der Rezidivbehandlung von Interesse, wurde eine operative, eine cytostatische Therapie oder eine Bestrahlung durchgeführt?

3.3 Überleben, Rezidivfreiheit und Kontrolle

Die Daten wurden in Form einer Excel Datei erstellt, die statistische Auswertung dieser umfangreichen Daten wurde gemeinsam dem Institut für medizinische Informatik und Biometrie der Universitätsklinik Münster, geschäftsf. Direktor Prof. Dr. rer. pol. W. Köpcke durchgeführt.

Aus diesen Daten wurden mittels Excel Mittelwerte, sowie mittlere Standardabweichung errechnet.

Für die statistische Methode der 5-Jahres-Überlebensrate ist Voraussetzung, dass nach 5 Jahren noch sämtliche Patientinnen des Kollektivs noch leben bzw. dass dokumentiert wird, wann das Rezidiv bzw. der Tod eintrat. Nur bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen lag eine kürzere Beobachtungszeit vor. Es wurde dann die Überlebenskurve nach Kaplan und Meyer (Kaplan u. Meier 1958) erstellt und auf fünf Jahre ausgelegt. Beginn des Beobachtungszeitraums ist jeweils das Operationsdatum.

Da für eine valide Überlebensrate nach Kaplan und Meier jedoch ein Kollektiv von mindestens 15 Patientinnen vorliegen sollte, so war die Überlebensrate nicht für jede Untergruppe zu errechnen. Die Signifikanz wurde nach den Chi-Quadrat-Vierfeldertest (Bender 2001) errechnet. Darüber hinaus wurde mittels Cox-Regression (Cox 1972) eine multifaktorielle Analyse durchgeführt.

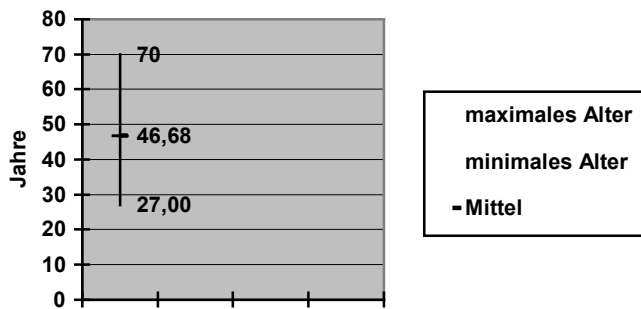
Im Bezug auf die zu untersuchenden histo-morphologischen Kriterien wurden die Befunde des pathologischen Institutes (Direktor Prof. Dr. M. Gokel) ausgewertet, wobei die Befunde unterschiedlich detailliert beschrieben wurden. Während sich Tumorkategorie, histologischer Carcinomtyp, Lymphknotenbefall und Gefäßbeteiligung ausnahmslos eindeutig eruieren ließen, war dies für die Tumormetrie bzw. Invasionstiefe nicht für alle Operationspräparate möglich, zumal wenn nur restliches Tumorgewebe vorhanden war.

4. Ergebnisse:

4.1 klinischer Befund:

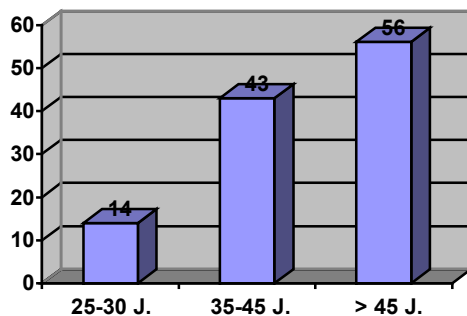
Alter:

In allen Fällen wurde die Diagnose des Cervix - Carcinoms zweifelsfrei gesichert und nach FIGO Stadien eingeteilt. Bei Diagnosestellung lag das mittlere Alter der Patientinnen bei 46,68 Jahren (min: 27 Jahre, max: 70 Jahre, mittlere Standardabweichung: +/- 10,55 Jahre)



Grafik 1, Alter

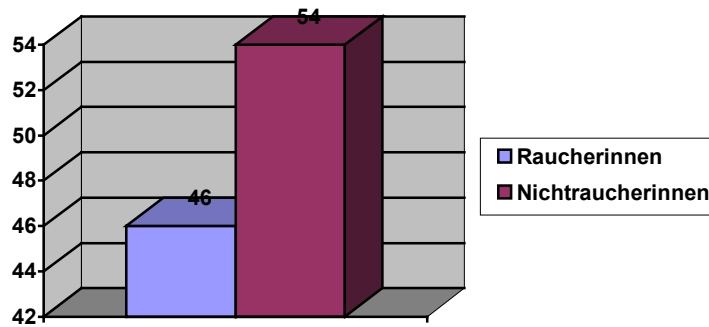
Die Altersgruppen verteilen sich wie folgt:



Grafik 2, Altersgruppenverteilung

Verteilung Raucherinnen und Nichtraucherinnen:

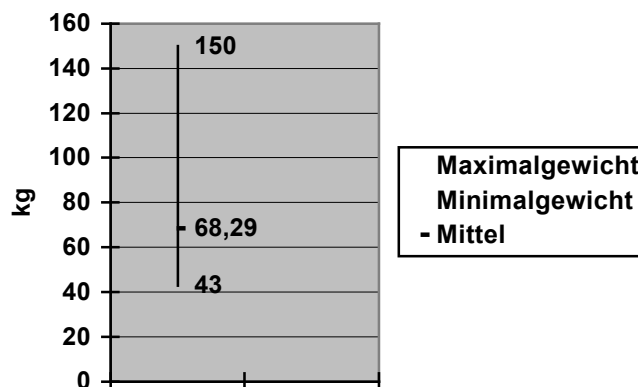
54% der Patientinnen waren Raucherinnen, 46% Nichtraucherinnen.



Grafik 3, Raucherinnen/Nichtraucherinnen

Körpergewicht:

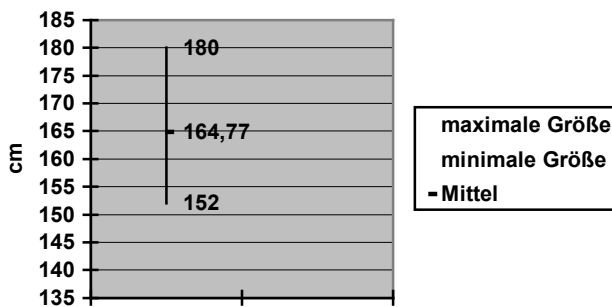
Das mittlere Körpergewicht lag bei 68,29 kg, (min 43 kg, max 150kg, mittlere Standardabweichung +/- 14,49kg)



Grafik 4, Körpergewicht

Körpergröße:

Die mittlere Körpergröße betrug 164,77cm (min 152cm, max 180cm, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 6,09 cm)

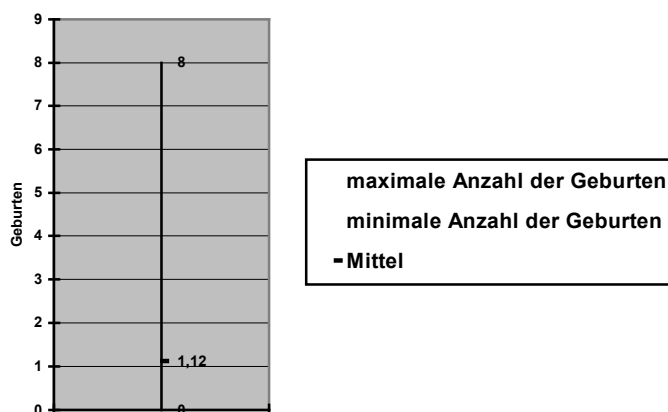


Grafik 5, Körpergröße

4.2 Anamnestische Daten

Geburten:

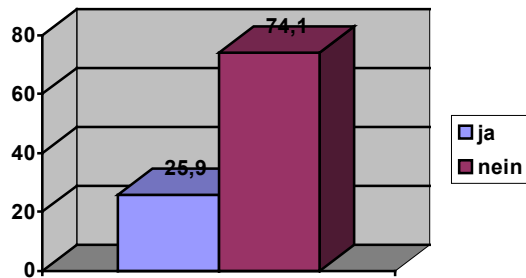
Die durchschnittliche Anzahl von Geburten lag bei 1,12 (min: 0 Geburten, max: 8 Geburten, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 1,93 Geburten)



Grafik 6, Geburten

Symptome:

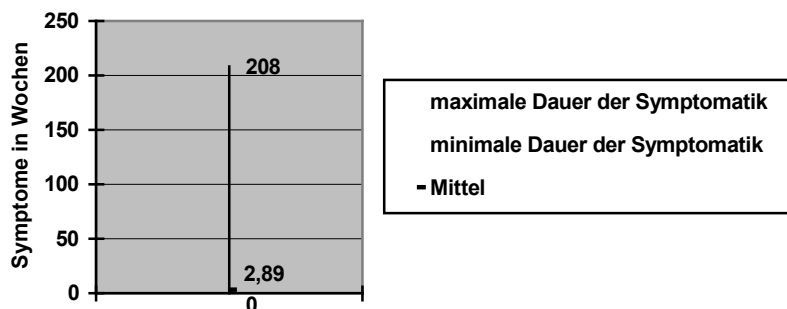
Bei 25,9% der Patientinnen lag bei Diagnosestellung noch keine Symptomatik vor, bei 74,1% bestand bereits eine Symptomatik.



Grafik 7, Symptome

Dauer der Symptomatik:

Die mittlere Dauer der bereits bestehenden Symptomatik lag bei 2,89 Wochen, (min 0 Wo. , max 208 Wo., mittlere Standardabweichung +/- 0,96 Wo.)



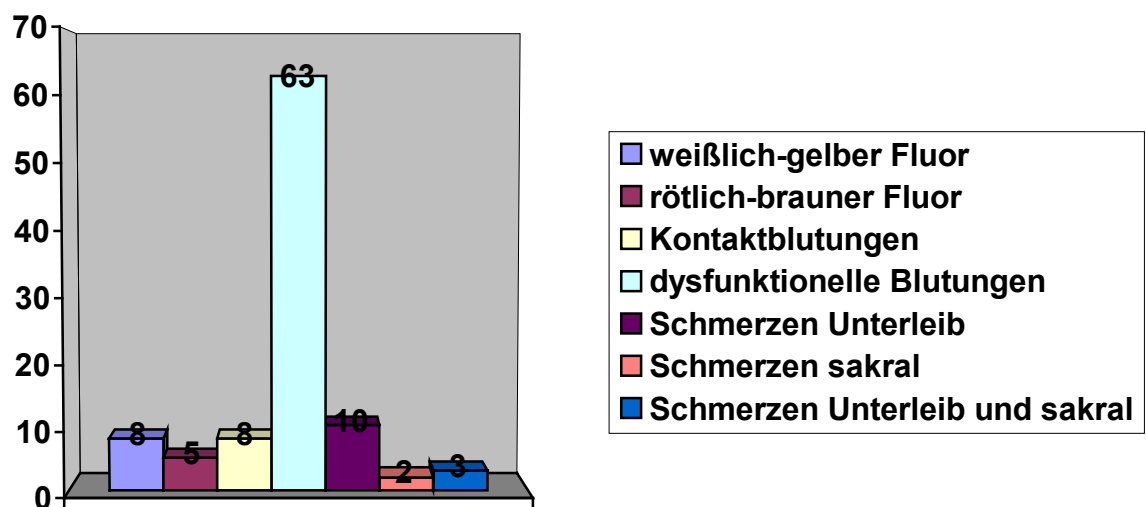
Grafik 8, Dauer der Symptome

Art der Symptomatik:

Bei 8 Patientinnen wurde über weißlich-gelben Fluor berichtet, bei 5 über rötlich-braunen.

Ebenfalls 8 Patientinnen hatten Kontaktblutungen, 63 Patientinnen berichteten über dysfunktionelle Blutungen.

Über Schmerzen berichteten insgesamt 15 Patientinnen. Hiervon 10 im Bereich des Unterleibes, 2 im Sakralbereich und 3 in beiden Bereichen.

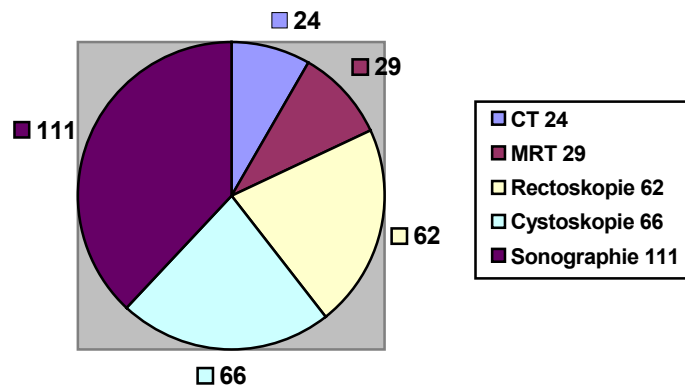


Grafik 9, Art der Symptomatik

4.3 prä-operative Diagnostik

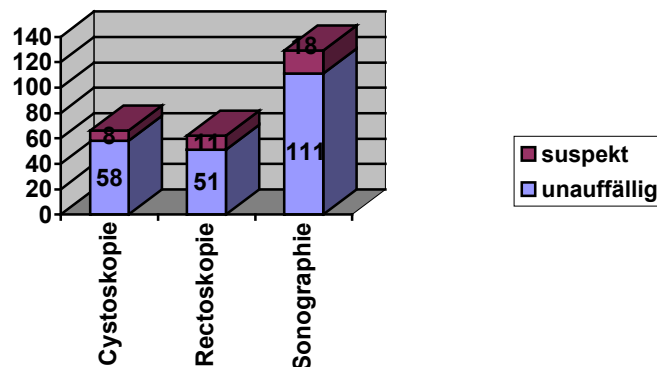
Ergänzende Diagnostik:

Als Voruntersuchung wurde bei 66 Patientinnen die Zystoskopie und bei 62 die Rektoskopie durchgeführt. Bei 24 erfolgte die zusätzliche Abdomen-CT-Kontrolle, bei insgesamt 29 Patientinnen wurde ein MRT durchgeführt und bei 111 von 113 Patientinnen fand sich eine dokumentierte Sonographie in der Krankenakte.



Grafik 10, ergänzende Diagnostik

Von 66 durchgeführten Cystoskopen ergaben 8 einen suspekten Befund, von 62 Rectoskopen 11 und von 111 Sonographien waren 18 mit suspektem Befund. Ein eindeutiges organüberschreitendes Tumorwachstum konnte in diesen Untersuchungen nicht gesehen werden.

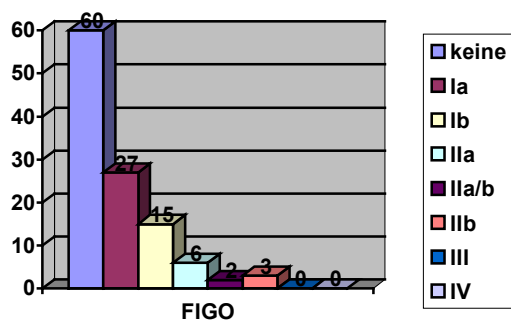


Grafik 11, ergänzende Diagnostik Ergebnisse

Tumorkategorien:

FIGO Beurteilung außerhalb:

55 Patientinnen kamen ohne klinische Einstufung zur Aufnahme, 29 wurden als Stadium Ia eingestuft, 14 als Ib, 6 als IIa, 2 als IIa/b und 3 als IIb.

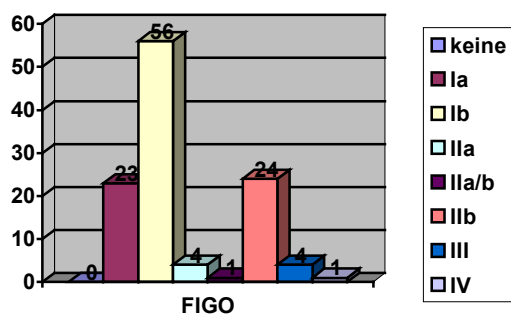


Grafik 12, Tumorkategorie

FIGO Beurteilung Klinikum:

Nach Untersuchung wurden die Patientinnen im Klinikum wie folgt eingestuft:

23 Patientinnen als Stadium Ia, 56 als Ib, 4 als IIa, 1 als II a/b, 24 als IIb, 4 als Stadium III und 1 als Stadium IV.



Grafik 13, FIGO Beurteilung im Klinikum

Die folgende Tabelle gibt Aufschluß über die klinische Einstufung nach FIGO im Vergleich der außerhalb erhobenen Befunde und derer im Klinikum. Hierbei zeigt sich, dass das klinische Stadium bei Einweisung häufig unterschätzt wurde.

	Ia	Ib	IIa	IIa/b	IIb	IIIa	IV	total
Kein FIGO	8	33	2	1	13	3	0	60
Ia	12	10	0	0	5	0	0	27
Ib	2	10	0	0	2	0	1	15
IIa	0	3	2	0	1	0	0	6
IIa/b	0	0	0	0	1	1	0	2
IIb	1	0	0	0	2	0	0	3
total	23	56	4	1	24	4	1	113

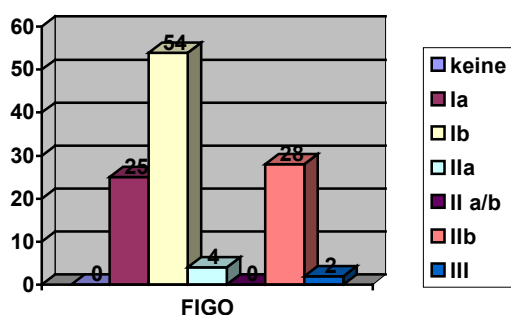
- Klinische Einstufung nach FIGO im Klinikum
- Klinische Einstufung bei Einweisung

Table 1: klinische Einstufung nach FIGO außerhalb und im Klinikum

Patientinnen im Stadium Ia wurden außerhalb eher unterbewertet, 12 wurden im Klinikum gleich eingestuft, 10 als Stadium Ib und 5 als Stadium IIb. Im Stadium Ib bestand eine weitestgehende Übereinstimmung, nur 2 Patientinnen wurden als Patientinnen im Stadium Ia, 2 im Stadium IIb und eine sogar im Stadium IV eingestuft. 3 Patientinnen wurden außerhalb als Stadium IIa eingestuft, im Klinikum wurde jedoch nur ein Stadium Ib gesehen, jedoch bei 1 Patientin ein Stadium IIb. Bei Patientinnen, die als Patientinnen mit Stadium IIb eingewiesen wurden wurde bei 2 ein gleiches Stadium diagnostiziert, bei 1 ein Stadium Ia.

Insgesamt wurden die Patientinnen vor Einweisung außerhalb eher unterbewertet. Im Anschluß an die Operation erfolgte die umfangreiche histopathologische Untersuchung des Operationspräparates. Diese histologische Aufarbeitung läßt abschließend die histo-pathologische Stadieneinteilung zu, die mit den klinischen Befunden verglichen werden kann. Es zeigt sich, dass

das histo-pathologische Stadium mit der klinischen Stadieneinteilung nicht immer deckungsgleich ist. Im Stadium Ia wurden klinisch 20% (n=5) überschätzt, im Stadium Ib 5,6% (n=3) unterschätzt und ebenfalls 5,6% (n=3) überschätzt, im Stadium IIa wurden 50% überschätzt (n=2), im Stadium IIb wurden 17,9% unterschätzt (n=5) und 10,7% (n=3) überschätzt. Zuletzt wurden von den Patientinnen im Stadium IIIa zwei initial klinisch korrekt eingeschätzt. Insgesamt zeigt sich, dass 92 von 113 Patientinnen klinisch korrekt eingeschätzt wurden, welches 81,4% entspricht. Insgesamt wurden 7,1% zu niedrig eingeschätzt und 11,5% zu hoch eingeschätzt.



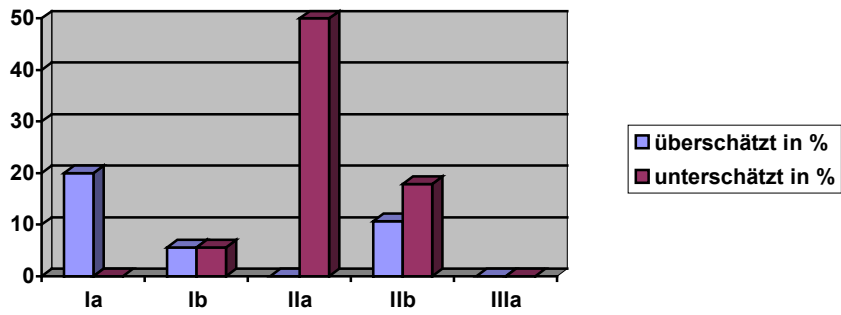
Grafik 14, Stadieneinteilung nach pathologischem Befund

	Ia	Ib	IIa	IIb	IIIa	IV	total
Ia	20	3	0	0	0	0	23
Ib	4	48	0	4	0	0	56
IIa	1	1	2	1	0	0	5
IIb	0	2	2	20	0	0	24
IIIa	0	0	0	2	2	0	4
IV	0	0	0	1	0	0	1
total	25	54	4	28	2	0	113

■ FIGO Einstufung nach pathologischem Befund

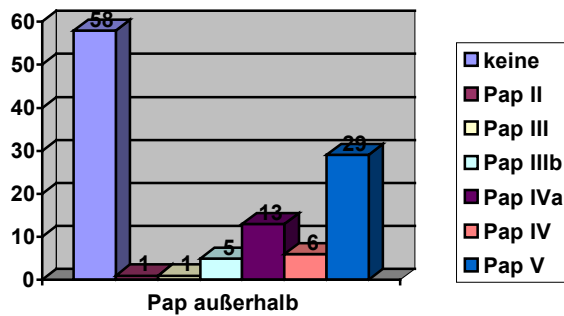
■ FIGO Einstufung nach klinischem Befund

Tabelle 2, Klinisch vermutete Stadieneinteilung und histo-morphologisch erwiesene Tumorausbreitung, entsprechend der FIGO Klassifikation.



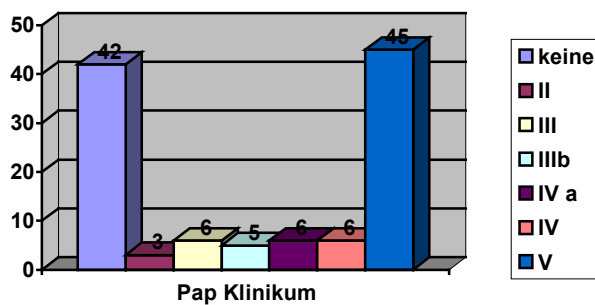
Grafik 15, Anteil der unter- und überschätzten Stadien in %

Cytologie außerhalb:



Grafik 16, Cytologie außerhalb

Cytologie Klinikum:



Grafik 17, Cytologie Klinikum

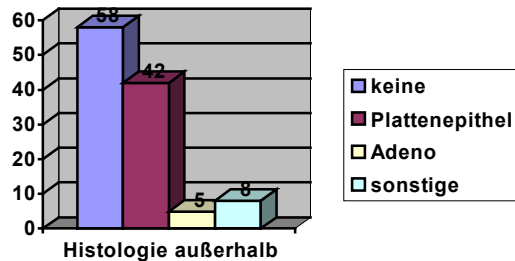
Histologie außerhalb:

Keine: 58

Plattenepithelcarcinome: 42

Adenocarcinome: 5

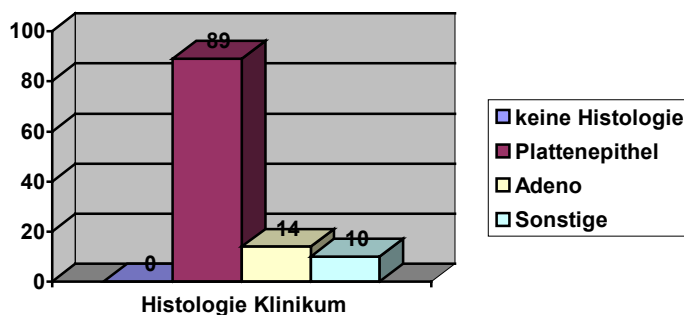
Sonstige: 8



Grafik 18, Histologie außerhalb

Histologie präoperativ Klinikum:

Bei allen Patientinnen erfolgte die Diagnosesicherung durch Gewebeentnahme. In allen Fällen handelte es sich um ein Carcinom. Bei 89 Patientinnen um ein Plattenepithelcarcinom, bei 14 Patientinnen um ein Adenocarcinom. Bei 10 Patientinnen lagen Sonstige Carcinome z.B. Gartner-Gang-Carcinomen u.a. vor.



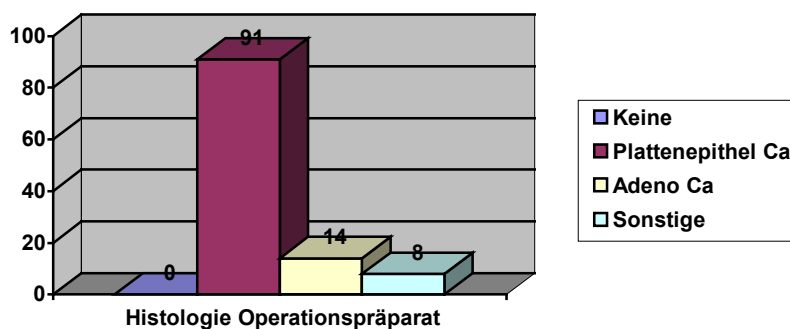
Grafik 19, Histologie Klinikum

4.4 Histo-morphologische Untersuchung des OP Präparates

Histologie:

Zwischen der histo-morphologischen Diagnose, der präoperativen Gewebeentnahme und der am Operationspräparat nachgewiesenen Tumormorphologie bestanden Unterschiede. In 5 Fällen wurde eine anders lautende Carcinomdiagnose gestellt. Die Diskrepanz erklärt sich durch die Größe des jeweils untersuchten Gewebes. Lag zur präoperativen Diagnostik nur ein kleiner Gewebebröckel vor, wurde am Operationspräparat der gesamte Tumor untersucht, d.h. dass z.B. bei exophytären Carcinomen der exophytär wachsende Tumoranteil andere morphologische Charakteristika bot, als die Haupttumormasse am Operationspräparat.

91 Carcinome wurden als plattenepithelial eingestuft, weiterhin 14 als Adeno-Carcinome und insgesamt 8 als sonstige.



Grafik 20, Histologie Operationspräparat

Vergleich der Histologien:

In einem Fall stellte sich ein initial als Adeno Ca diagnostiziertes Carcinom als Plattenepithel Ca heraus, eine Diagnose eines Adeno Ca wurde zuletzt in die Kategorie sonstige eingestuft, wiederum stellten sich in 3 Fällen „sonstige Carcinome“ als Plattenepithel Ca heraus.

	Plattenepithel	Adeno	Sonstige
Plattenepithel	88	1	0
Adeno	0	13	1
Sonstige	3	0	7
	91	14	8

- Sicherung am OP-Präparat
- Initiale Diagnosesicherung

Tabelle 3, Histologievergleich

Wachstumsform:

Insgesamt 56 Tumoren wuchsen exophytisch, 50 endophytisch und 7 zeigten sowohl exophytisches, als auch endophytisches Wachstum

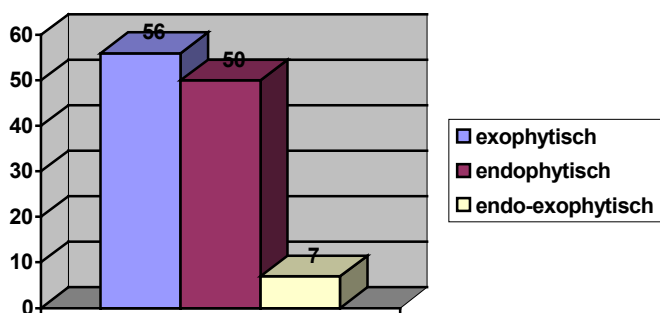


Tabelle 21, Wachstumsform

Tumordissoziation:

In 70 Fällen zeigte sich keine Tumordissoziation, in 24 eine geringe und in 19 Fällen eine ausgeprägte Tumordissoziation.

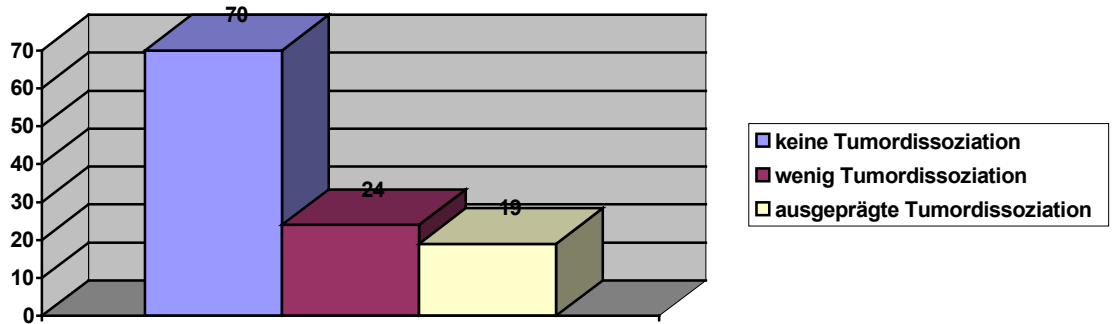


Tabelle 22, Tumordissoziation

Stromareaktion:

In 67 Operationspräparaten konnte keine entzündliche Stromareaktion nachgewiesen werden, bei 27 eine schwach ausgeprägte und bei 19 eine kräftige Stromareaktion.

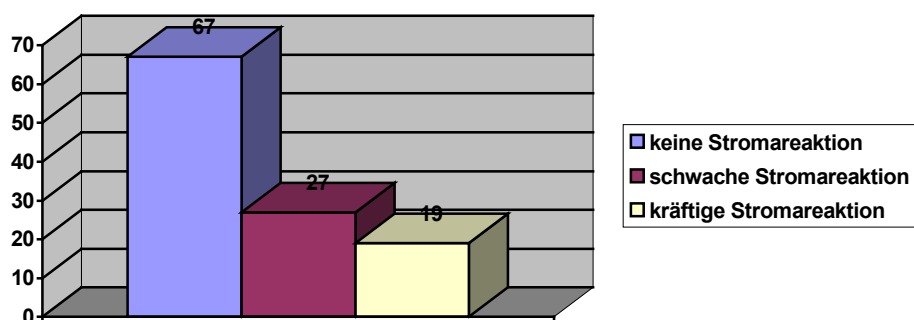
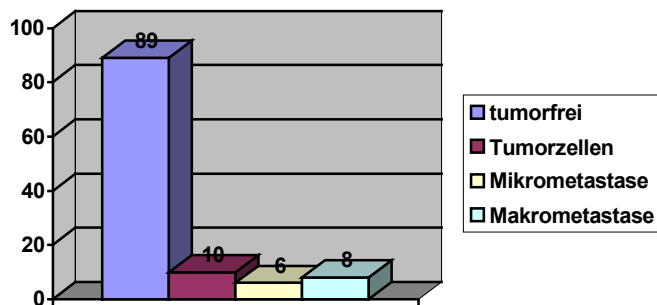


Tabelle 23, Stromareaktion an der Tumorfront

Lymphknotenbefall:

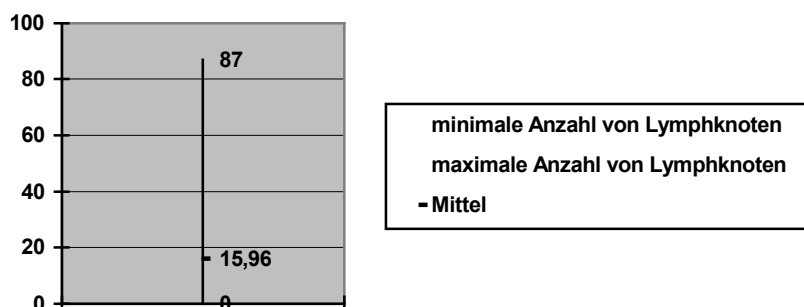
Von den insgesamt 113 Patientinnen wurde bei 89 kein Tumorwachstum in den entnommenen Lymphknoten gesehen, in 10 Fällen zeigten sich Tumorzellen im Lymphknoten, bei 6 Patientinnen konnten Mikrometastasen und bei 8 Patientinnen konnten Makrometastasen diagnostiziert werden.



Grafik 24, Lymphknotenbefall

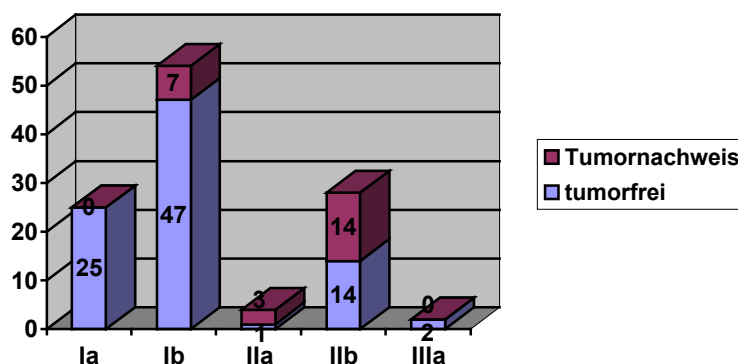
Anzahl entnommener Lymphknoten:

Bei 4 Patientinnen konnten im Operationspräparat keine Lymphknoten nachgewiesen werden, in 1 Fall wurden insgesamt 87 Lymphknoten durch die Pathologen gezählt. Im Mittel wurden im Resektionspräparat 15,96 Lymphknoten gezählt, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 9,63 Lymphknoten.



Grafik 25, Anzahl entnommener Lymphknoten

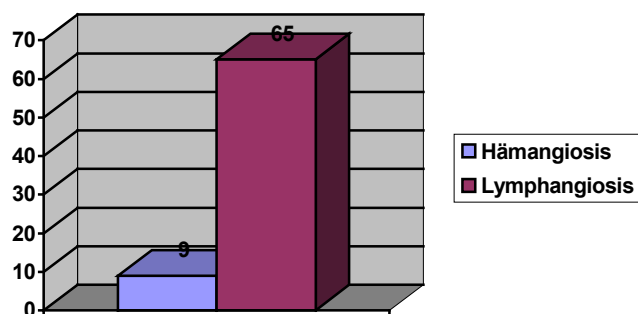
Der Nachweis eines Tumorbefalles der Lymphknoten verteilte sich auf die einzelnen Stadien wie folgt: Im Stadium Ia waren sämtliche entfernten Lymphknoten tumorfrei. Im Stadium Ib war bei 7 von 54 (12,96%) ein metastatisches Tumorwachstum in Lymphknoten vorhanden. Im Stadium IIa war bei 3 von 4 (75%) ein metastatischer Befall der entfernten Lymphknoten nachweisbar. Im Stadium IIb bei 14 von 28 (50%), bei 2 Patientinnen im Stadium IIIa lag kein metastatischer Lymphknotenbefall vor (0%).



Grafik 26, LK-Metastasen der Stadien

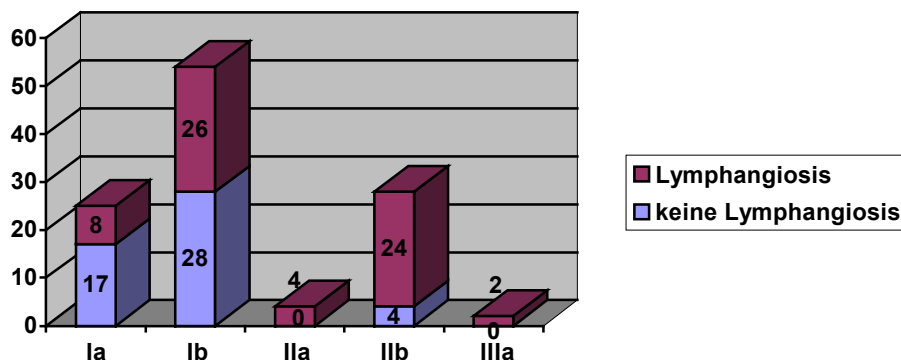
Hämangiosis- und Lymphangiosis carcinomatosa:

Eine Hämangiosis carcinomatosa wurde insgesamt bei 9 Patientinnen diagnostiziert, eine Lymphangiosis carcinomatosa bei insgesamt 65 Patientinnen.



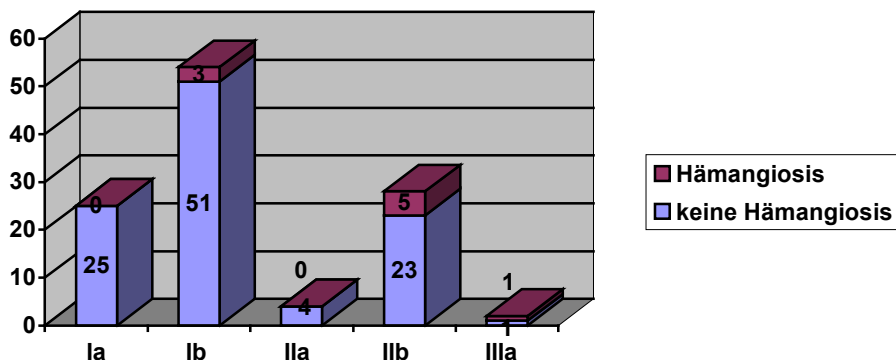
Grafik 27, Hämangiosis/Lymphangiosis carcinomatosa

Eine Lymphangiosis carcinomatosa lag bei den Patientinnen im Stadium Ia in 8 von 25 Fällen (32%) vor, im Stadium Ib bei 26 von 54 (48,15%), im Stadium IIa bei allen 4 Patientinnen (100%), im Stadium IIb bei 24 von 28 (85,71%) und im Stadium IIIa bei beiden Patientinnen (100%).



Grafik 28, Lymphangiosis der Stadien

Eine Hämangiosis carcinomatosa konnte bei keiner Patientin im Stadium Ia nachgewiesen werden, im Stadium Ib jedoch bei 3 von 54 (5,4%), im Stadium IIa konnte ebenfalls bei keiner Patientin eine Hämangiosis nachgewiesen werden. Im Stadium IIb wiederum bei 5 von 28 (17,86%) und im Stadium IIIa bei einer Patientin (50%).



Grafik 29, Hämangiosis der Stadien

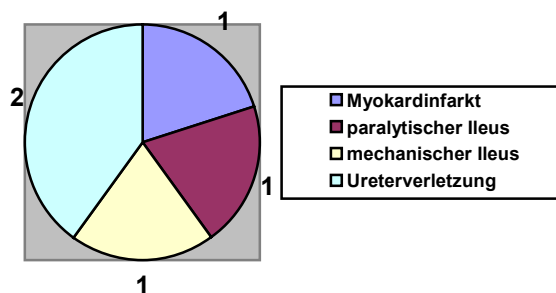
4.5 operativer und postoperativer Verlauf

Intra- und postoperative Komplikationen:

In zwei Fällen kam es zu einer Ureterverletzung, wobei diese intraoperativ erkannt und versorgt wurde.

Postoperativ entwickelte eine Patientin einen paralytischen Ileus, eine Patientin eine mechanische Ileussympomatik. Bei beiden Fälle war eine operative Intervention nicht erforderlich.

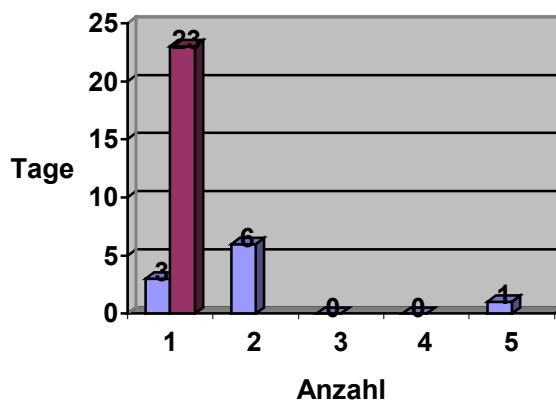
Letal verlief einzig die Komplikation der myokardialen Ischämie.



Grafik 30, Komplikationen

Intensivstation:

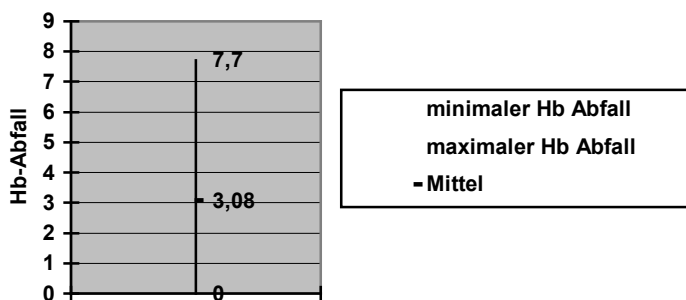
5 Patientinnen mußten einen Tag auf der Intensivstation überwacht werden, eine Patientin 3 Tage, zwei Patientinnen 6 Tage und eine Patientin wurde 23 Tage intensivmedizinisch therapiert.



Grafik 31 , Aufenthalt auf der Intensivstation

Postoperativer Hb Abfall:

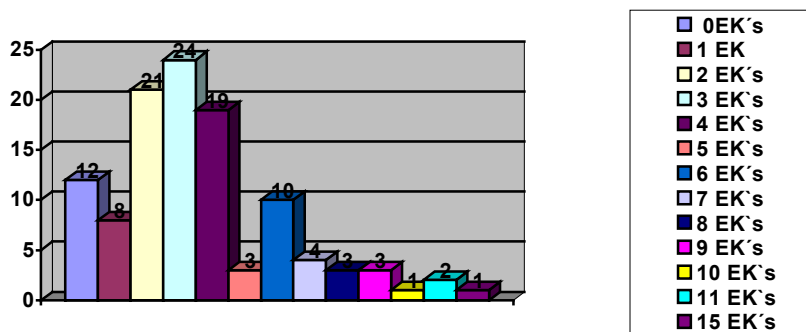
Bei allen Patientinnen wurde der prä- und postoperative Hb verglichen, im Mittel kam es zu einem Hb Abfall von 3,08g/dl (min 0,0g/dl, max 7,7g/dl, mittlere Standardabweichung 1,58g/dl)



Grafik 32 , postoperativer Hb Abfall

Anzahl der transfundierten Blutkonserven:

Postoperativ wurden unterschiedlich viele Blutkonserven transfundiert, bei 12 Patientinnen mußte keine Transfusion stattfinden, 8 erhielten 1 EK, 21 erhielten 2 EK's, 24 erhielten 3 EK's, 19 erhielten 4 EK's, 3 erhielten 5 EK's, 10 erhielten 6 EK's, 4 erhielten 7 EK's, jeweils 3 Patientinnen erhielten je 8 bzw. 9 EK's, 1 Patientin erhielt 10 EK's, bei 2 Patientinnen mußten insgesamt 11 EK's transfundiert werden, bei 1 Patientin wurden insgesamt 15 EK's transfundiert.

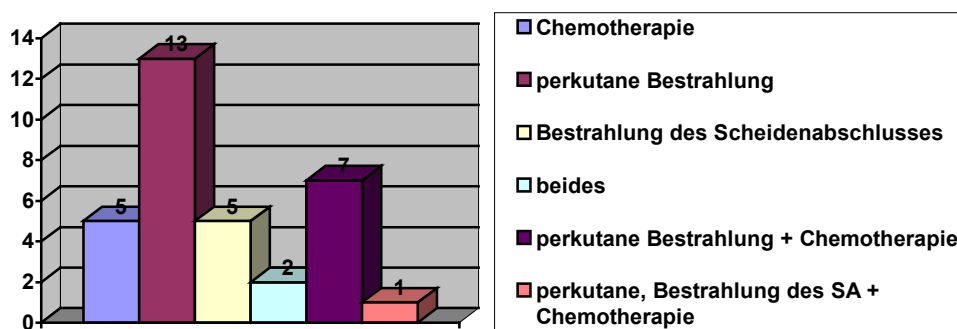


Grafik 33, EK Transfusionen

Adjuvante Therapie:

20 Patientinnen wurden einer zusätzlichen Bestrahlungsbehandlung zugeführt. Hiervon wurde bei 5 Patientinnen eine Bestrahlung des Scheidenabschlusses, bei 13 Patientinnen eine perkutane Bestrahlung und bei 2 Patientinnen beide Bestrahlungsformen durchgeführt. Bei weiteren 7 Patientinnen wurde eine perkutane Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie durchgeführt, bei einer sowohl eine Bestrahlung des Scheidenabschlusses, als auch eine perkutane Bestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie.

Bei 5 Patientinnen wurde unter Berücksichtigung der Hämangiosis carcinomatosa eine Chemotherapie eingeleitet.

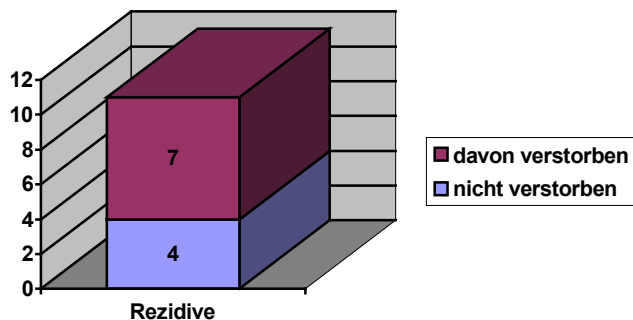


Grafik 34, Adjuvante Therapie

5. Klinischer Verlauf

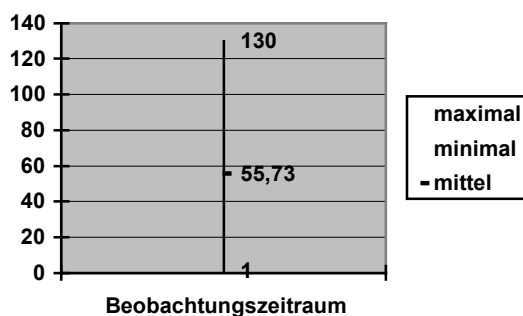
5.1 Rezidive

Es wurden im Beobachtungszeitraum insgesamt 11 Rezidive dokumentiert. Von diesen Patientinnen mit einem Rezidivnachweis verstarben im Beobachtungszeitraum insgesamt 7 Patientinnen. Bei einer weiteren Patientin ergab sich ein Rezidivverdacht, hier stellten sich die Veränderungen jedoch nur als Dysplasie heraus.

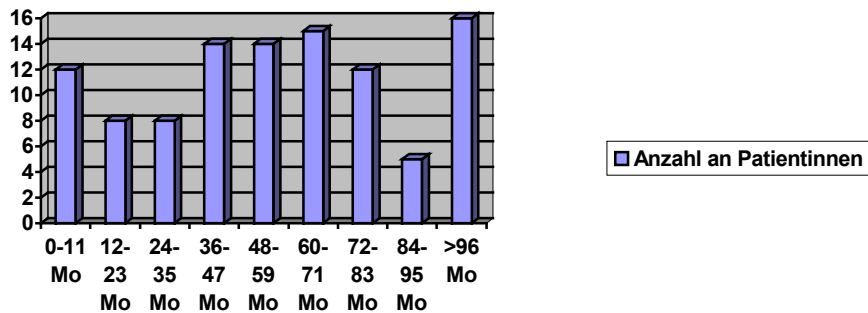


Grafik 35, Rezidive

Der Beobachtungszeitraum begann ab der ersten Facharztuntersuchung und lag minimal bei 1 Monat, maximal bei 130 Monaten, das Mittel entspricht 55,73 Monate, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,42 Monate



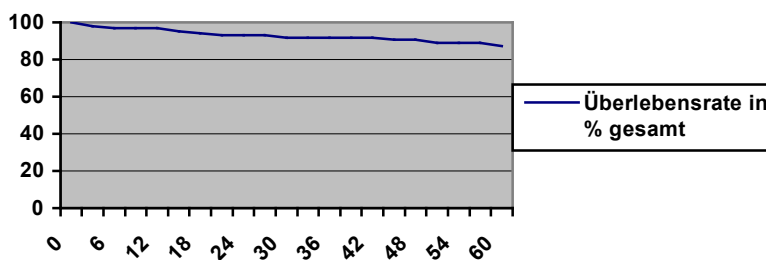
Grafik 36, Beobachtungszeitraum



Grafik 37, Anzahl Patientinnen pro Beobachtungszeitraum

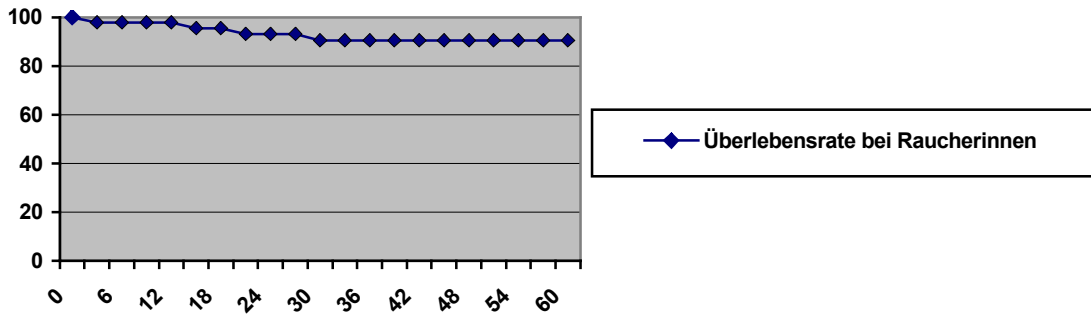
5.2 Überleben

Die Überlebensrate betrug nach 5 Jahren 87,48% für das gesamte Patientinnenkollektiv, die mittlere Beobachtungszeit lag bei 55,73 Monaten, die minimale bei 1 Monat, die maximale bei 130 Monaten. Die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,43 Monate.

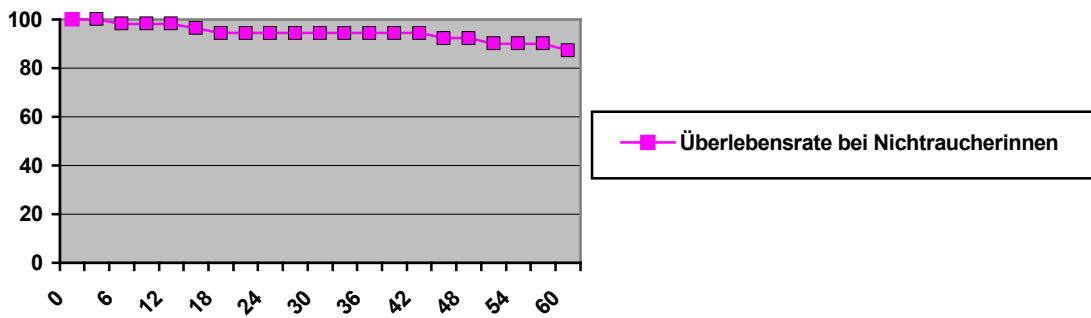


Grafik 38 , Überlebensrate gesamt

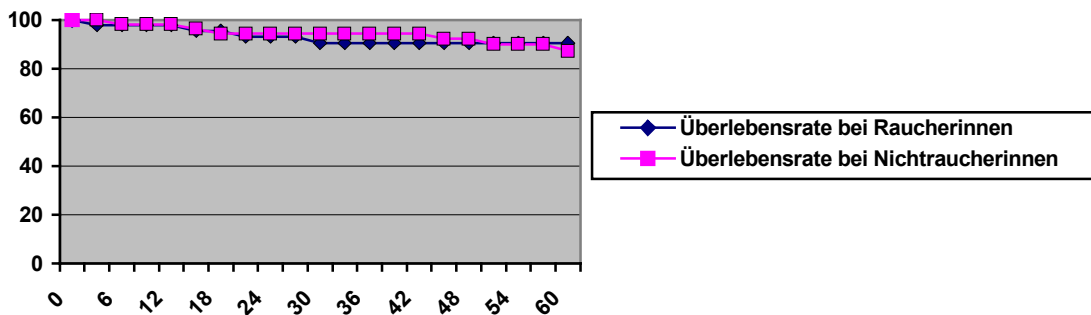
Zu nur geringen Unterschieden in der 5-Jahres-Überlebensrate kam es im Vergleich von Raucherinnen und Nichtraucherinnen, diese betrug 90,55% zu 87,30% zu Ungunsten der Nichtraucherinnen, wobei dieser Unterschied statistisch auch nicht signifikant ist ($p > 0,65$). Die mittlere Beobachtungszeit betrug im Mittel 46,77 zu 62,71 Monate.



Grafik 39, Überlebensrate bei Raucherinnen in %

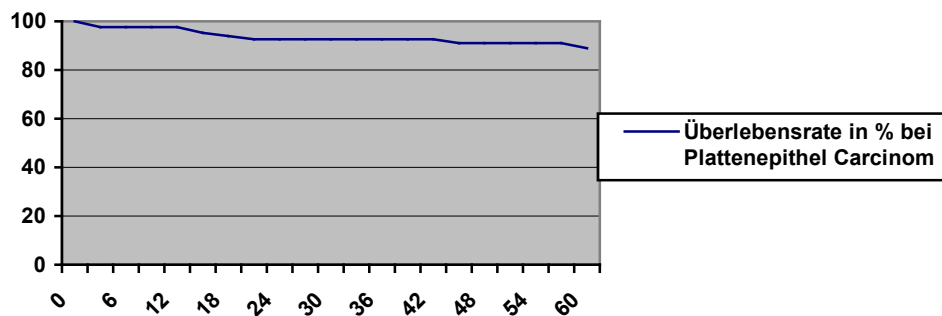


Grafik 40, Überlebensrate bei Nichtraucherinnen in %



Grafik 41, Vergleich Überlebensraten bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen in %

Für die Patientinnen mit einem Plattenepithel Carcinom ergab sich folgende Überlebensrate: Nach 5 Jahren errechnet sich eine Überlebensrate von 88,93% der Patientinnen. Es besteht statistisch keine signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv ($p>0,05$). Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 57,05 Monaten, minimal bei 1 Monat, maximal bei 130 Monaten, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 34,08 Monate.



Grafik 42, Überlebensrate Plattenepithel Carcinom

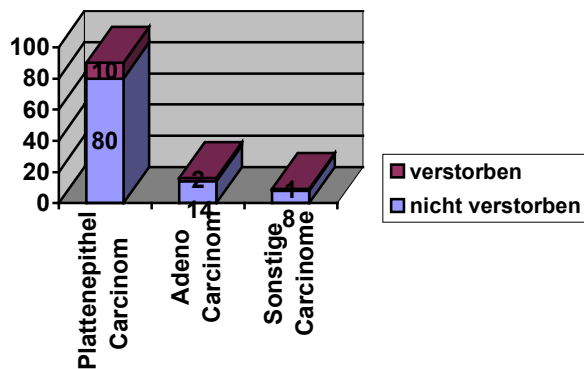
Bei den Adenocarcinomen stellte sich folgendes Bild dar, insgesamt lebten noch 12 von 14 Patientinnen im Beobachtungszeitraum, aufgrund der niedrigen Zahlenmenge läßt sich hier jedoch keine valide Überlebensrate nach Kaplan und Meier errechnen.

Eine Patientin starb nach 6 Monaten, eine nach 29 Monaten.

Gleiches gilt auch für das Kollektiv der Patientinnen mit Sonstigen Carcinomen. Auch hier war das Patientinnenkollektiv zu klein um eine valide Überlebensrate errechnen zu können.

Eine Patientin verstarb nach 51 Monaten.

Von den Patientinnen mit einem Plattenepithel Carcinom verstarben im Beobachtungszeitraum 10 von 90, welches 11,11% entspricht. 2 von 14 Patientinnen mit einem Adeno Carcinom verstarben, entsprechend 14,28%, sowie eine von 8 Patientinnen mit einem sonstigen Carcinom, entsprechend 12,5%.



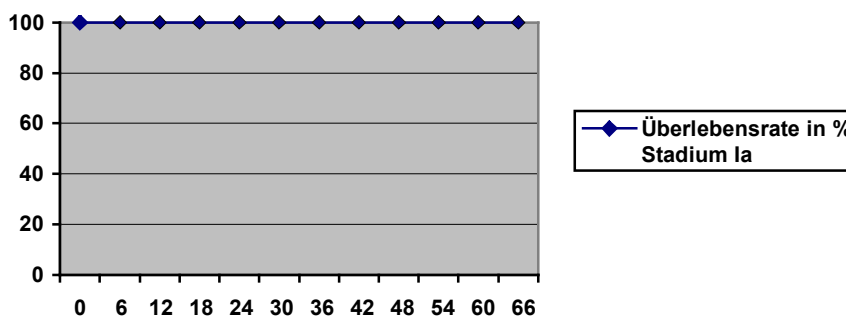
Grafik 43, Anteiliges Überleben, histologiebezogen

5.3 Stadienbezogene Überlebensrate

Beurteilt man das Überleben der Patientinnen entsprechend dem Stadium des Carcinoms, so läßt sich für die Stadien Ia, Ib und Iib eine valide Überlebensrate errechnen.

Stadium Ia

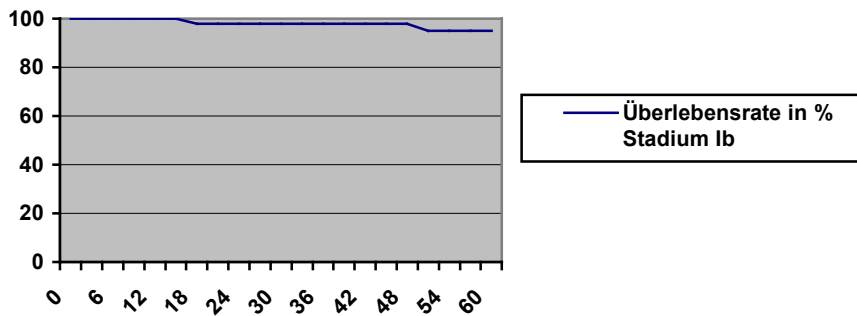
Insgesamt handelt es sich um 22 Patientinnen. Im Mittel lag der Beobachtungszeitraum bei 62,59 Monaten, der kürzeste bei 1 Monat, der längste bei 118 Monaten, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 29,83 Monate. Nach 5 Jahren lebten noch 100%. Dieses mit $p > 0,05$ nicht signifikant.



Grafik 44, Überlebensrate Stadium Ia

Stadium Ib

Hier kommen insgesamt 52 Patientinnen zur Auswertung. Der mittlere Beobachtungszeitraum liegt hier bei 61,77 Monaten, der kürzeste bei 1 Monat, der längste bei 116 Monaten, die mittlere Standardabweichung beträgt hier +/- 31,75 Monate. Nach 5 Jahren ist die Überlebenswahrscheinlichkeit 94,89%, mit $p > 0,05$ besteht jedoch keine Signifikanz.

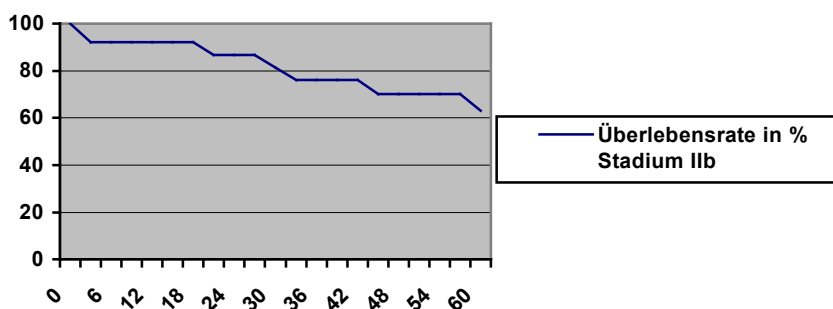


Grafik 45, Überlebensrate Stadium Ib

Nur 4 Patientinnen hatten ein Stadium IIa, hiervon verstarb eine nach Patientin nach 6, eine weitere nach 66 Monaten, die beiden überlebenden Patientinnen wurden für 45 und 65 Monate beobachtet.

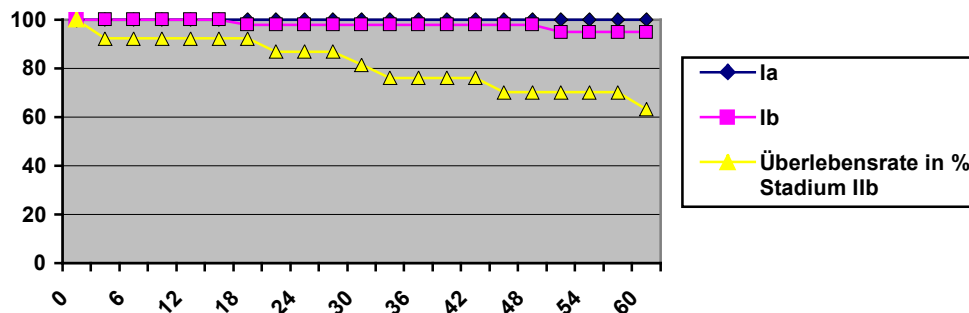
Stadium IIb

Aus dem Kollektiv der Patientinnen im Stadium IIb kamen 26 zur Auswertung. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 43,31 Monate, minimal lag sie bei 1 Monat, maximal bei 130 Monaten, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 33,32 Monate. Nach 5 Jahren ist bei Patientinnen im Stadium IIb ein Überlebenswahrscheinlichkeit von 63,16% errechnet, dieses ist mit $p < 0,05$ signifikant.



Grafik 46, Überlebensrate Stadium IIb

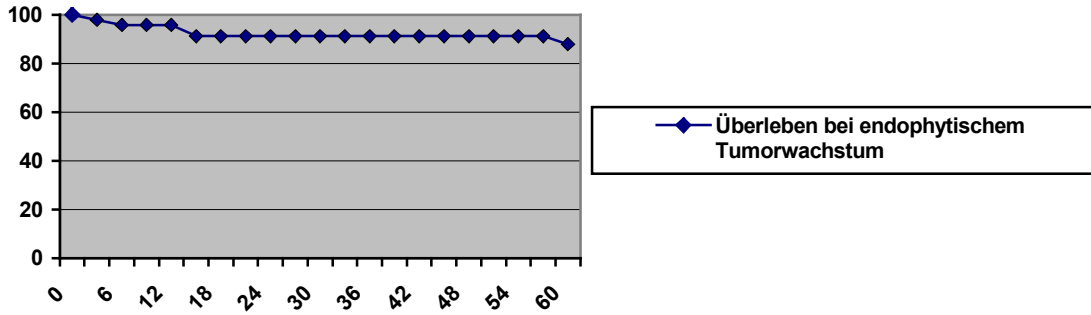
Beide Patientinnen im Stadium IIIa verstarben im Beobachtungszeitraum, nach 13 und 14 Monaten.



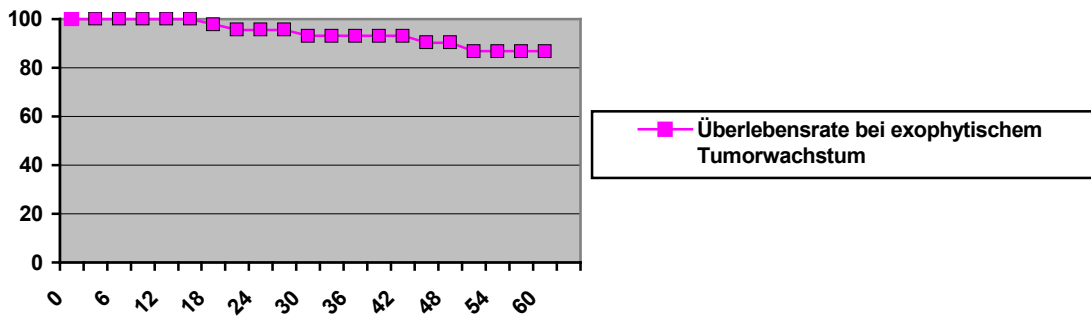
Grafik 47, Stadien Ia, Ib und IIb

5.4 Überlebensraten unter Berücksichtigung histo-morphologischer Kriterien

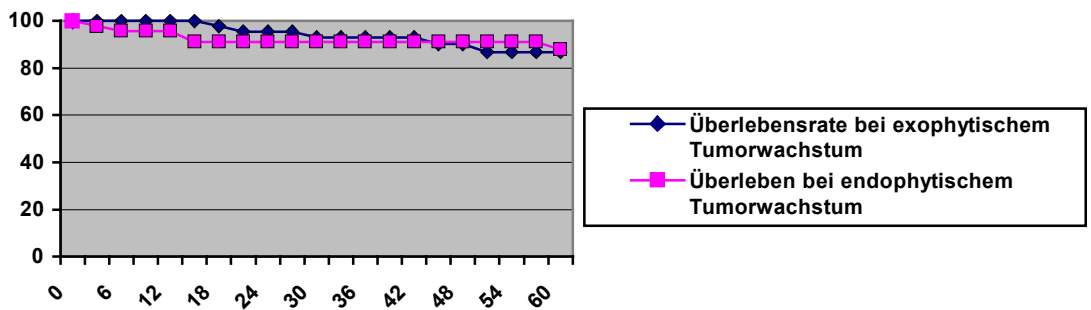
Annähernd gleiche 5-Jahres-Überlebensraten stellten sich für die unterschiedlichen Wachstumsformen im Sinne eines endophytischen oder exophytischen Wachstums dar, eine signifikanter Unterschied ließ sich mit $p > 0,7$ nicht erheben. Die endophytischen Tumoren hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87,85%, die exophytischen 86,76%. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 57,33 und 54,58 Monate, die mittlere Standardabweichung +/- 32,77 und +/- 35,24 Monate



Grafik 48, Überlebensrate bei endophytischem Tumorwachstum in %

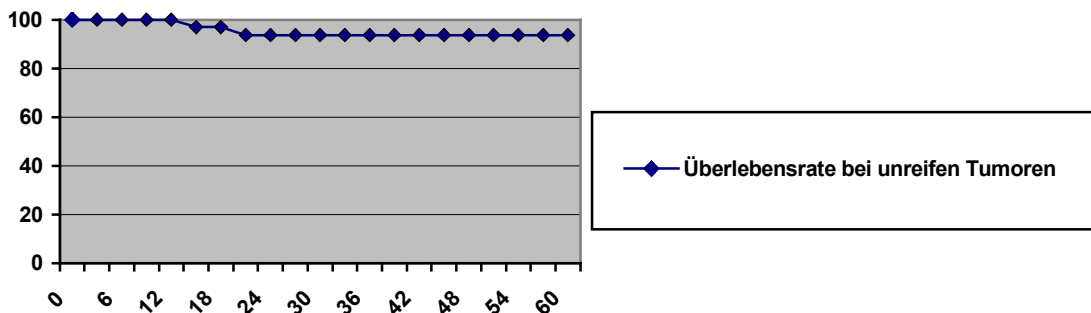


Grafik 49, Überlebensrate bei exophytischem Tumorwachstum in %

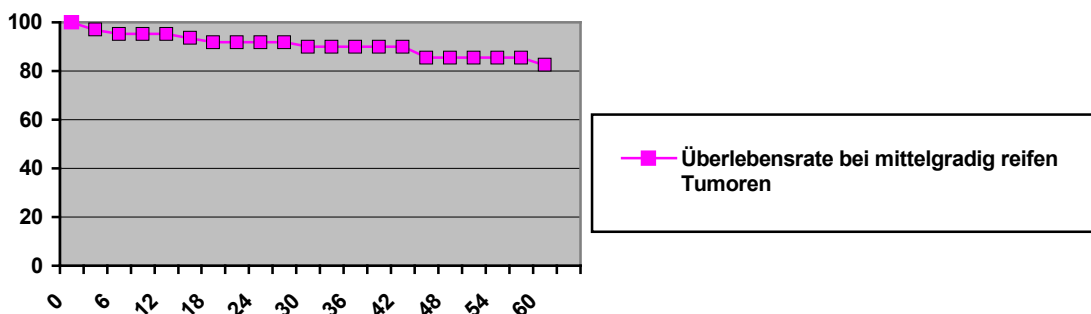


Grafik 50, Überlebensraten bei endo/exophytischem Tumorwachstum in %

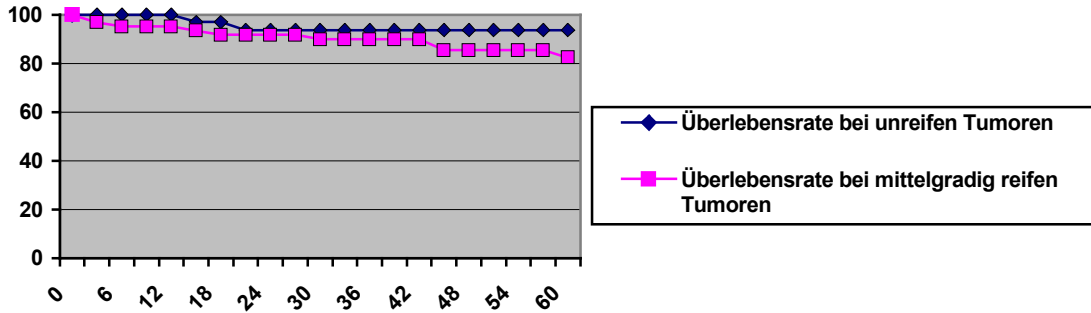
Betrachtet man die Differenzierung des Carcinoms, bzw. Grading, so läßt sich zwar ein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate sehen, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p > 0,1$). Die Überlebensrate bei unreifen G3-Tumoren liegt bei 93,63%, der Beobachtungszeitraum im Mittel bei 55,39 Monaten (1-116 Monate) die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 34,9 Monate. Bei mittelreifen G2 Tumoren liegt die Überlebensrate jedoch nur bei 82,35% (Beobachtungszeitraum im Mittel 53,68 Monate, 1-130 Monate, mittlere Standardabweichung +/- 31,72 Monate)



Grafik 51, Überlebensraten bei unreifem Tumor in %

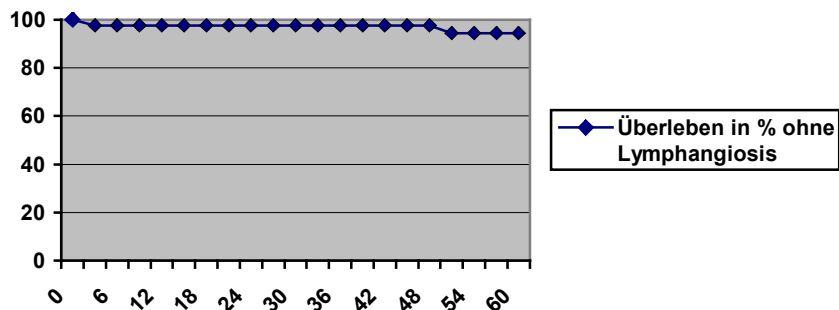


Grafik 52, Überlebensraten bei mittelgr. reifem Tumor in %



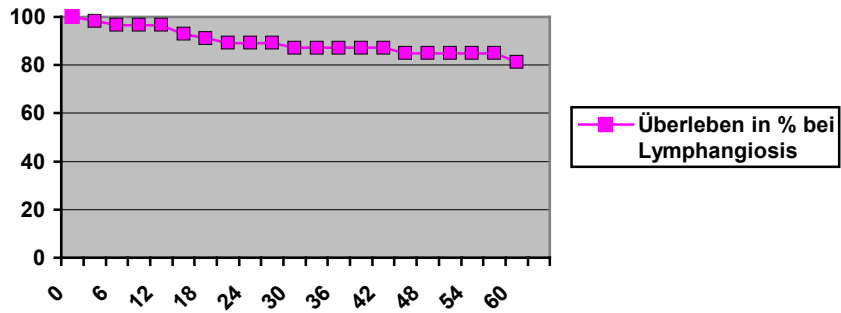
Grafik 53, Vergleich Überlebensraten unreife / mittelgradig reifer Tumorwachstum in %

Bei 45 Patientinnen konnte keine Lymphangiosis nachgewiesen werden, die mittlere Beobachtungsdauer betrug 63,02 Monate, minimal 1 Monat, maximal 117 Monate, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,24 Monate. Nach 5 Jahren läßt sich eine Überlebensrate von 94,41% errechnen.



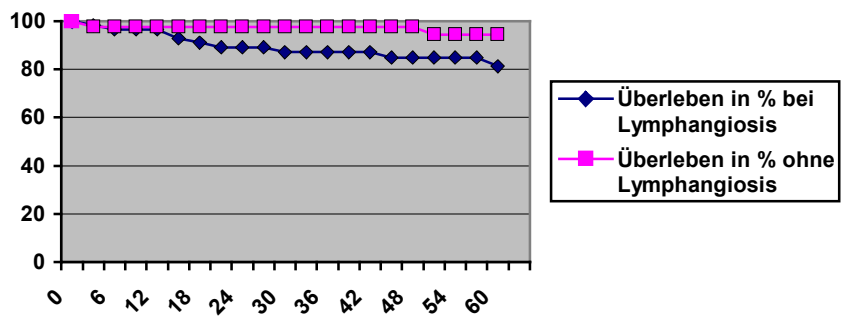
Grafik 54, Überleben ohne Lymphangiosis

Bei insgesamt 59 Patientinnen ließ sich eine Lymphangiosis carcinomatosa nachweisen. Für diese Patientinnengruppe ergab sich eine mittlere Beobachtungszeit von 51,05 Monaten, minimal 2 Monate, maximal 130 Monate, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 31,89 Monate. Nach 5 Jahren liegt die Überlebensrate nach Kaplan und Meier bei 81,29 %, dieses ist statistisch mit $p=0,05$ noch signifikant.



Grafik 55, Überlebensrate bei Lymphangiosis

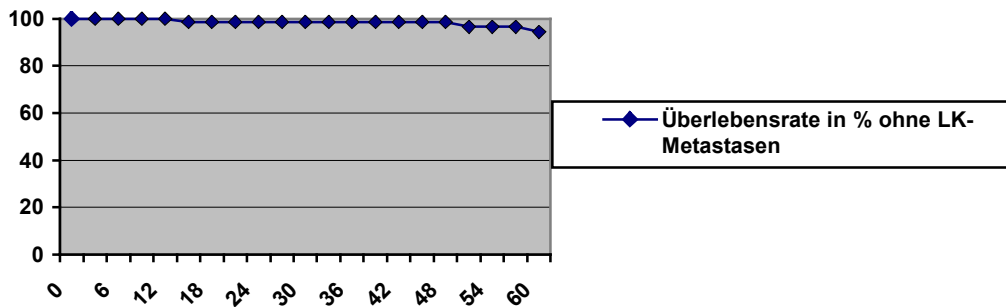
In der folgenden Grafik ist der unterschiedliche Verlauf der Überlebenskurven gegeneinander aufgezeichnet.



Grafik 56, Überleben ohne und mit Lymphangiosis

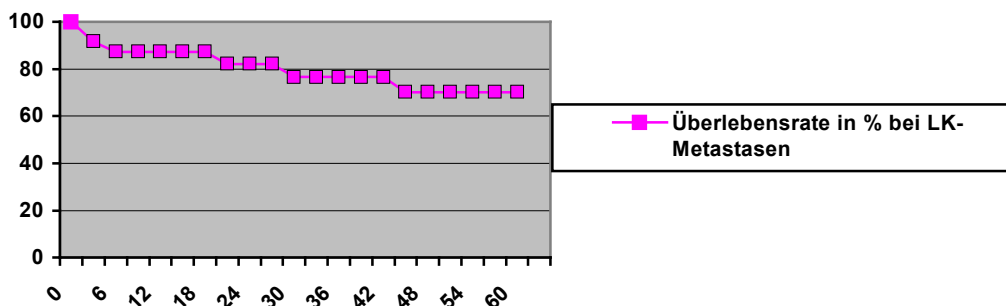
Die folgende Grafik gibt Aufschluß über die Überlebensrate der Patientinnen ohne LK-Metastasen, insgesamt wurden hier die Überlebensraten für 80 Patientinnen berechnet, die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 59,16 Monaten, minimal bei 1 Monat, maximal bei 118 Monaten, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,05 Monate.

Die errechnete 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 94,37 %.

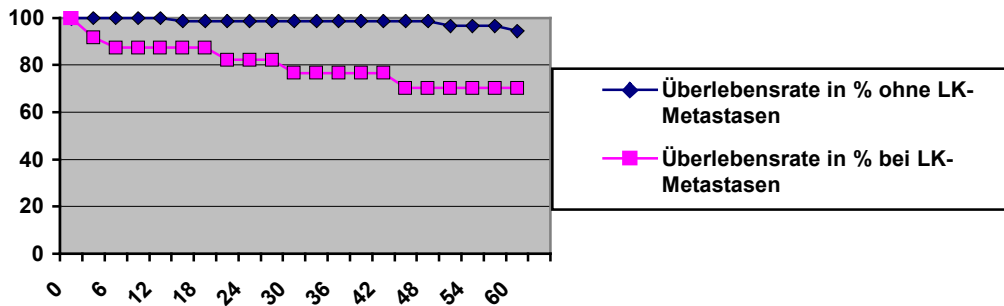


Grafik 57, Überlebensrate ohne Lymphknoten-Metastasen

Weiterhin läßt sich nach Kaplan und Meier eine Überlebensrate für Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen LK-Metastasen errechnen. Im Mittel lag die Beobachtungszeit bei 44,58 Monaten, minimal bei 1 Monat, maximal bei 130 Monaten. Die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 33,32 Monaten. Nach 5 Jahren läßt sich eine Überlebensrate von 70,29 % errechnen, hier läßt sich ein $p < 0,05$ errechnen, so daß dieses signifikant ist.

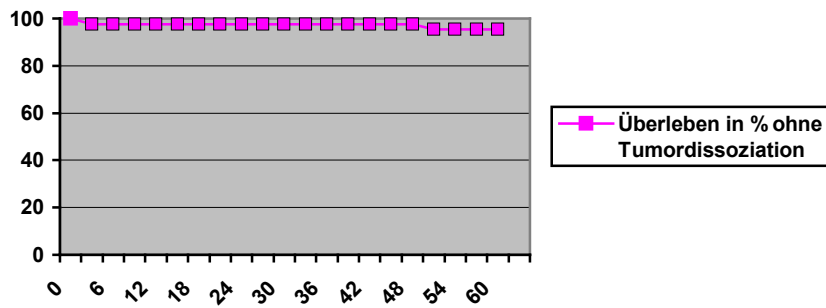


Grafik 58, Überlebensrate bei Lymphknoten-Metastasen

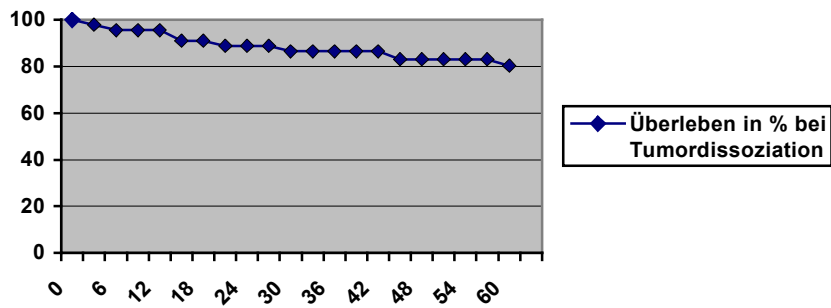


Grafik 59, Überlebensrate ohne und mit Lymphknoten-Metastasen

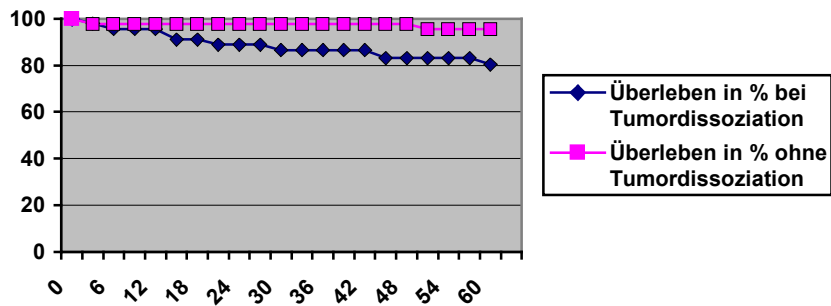
Betrachtet man die Tumordissoziation, so läßt sich zwar ein Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate sehen, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p > 0,1$). Die Überlebensrate bei nicht nachgewiesener Tumordissoziation liegt bei 95,41%, der Beobachtungszeitraum im Mittel bei 57,39 Monaten (1-130 Monate) die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,9 Monate. Bei nachgewiesener Dissoziation des Tumor liegt die Überlebensrate jedoch nur bei 80,29% (Beobachtungszeitraum im Mittel 55,68 Monate, 1-130 Monate, mittlere Standardabweichung +/- 30,72 Monate)



Grafik 60, Überleben ohne Tumordissoziation

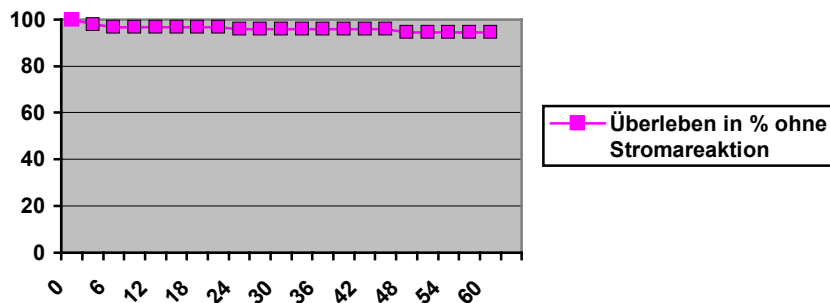


Grafik 61, Überleben bei Tumordissoziation

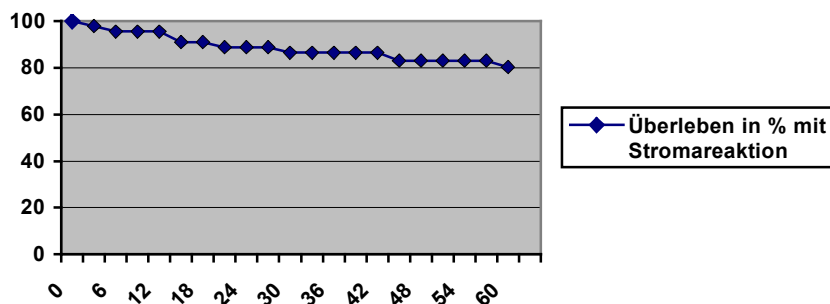


Grafik 62, Überleben mit und ohne Tumordissoziation

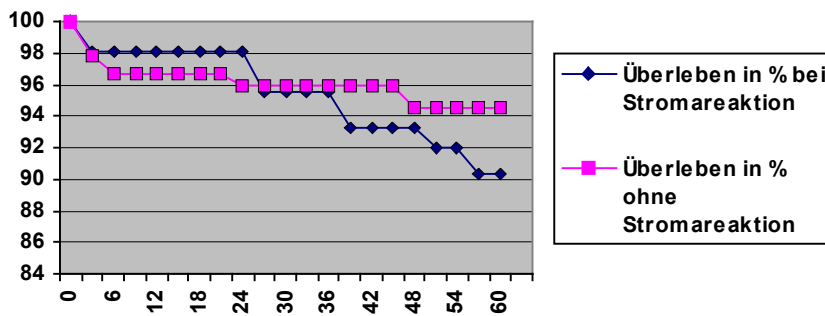
Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der entzündlichen Aktivität an der Tumorfront. Lässt sich keine Stromaentzündung nachweisen, so liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 94,51%, der Beobachtungszeitraum im Mittel bei 54,23 Monaten (1-130 Monate) die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 29,9 Monate. Liegt eine Stromareaktion vor, so lässt sich eine leicht verminderte 5-Jahres-Überlebensrate von 90,29% errechnen (Beobachtungszeitraum im Mittel 51,39 Monate, 1-116 Monate, mittlere Standardabweichung +/- 31,22 Monate), eine Signifikanz lässt sich bei $p > 0,1$ nicht errechnen.



Grafik 63, Überleben bei fehlender Stromareaktion



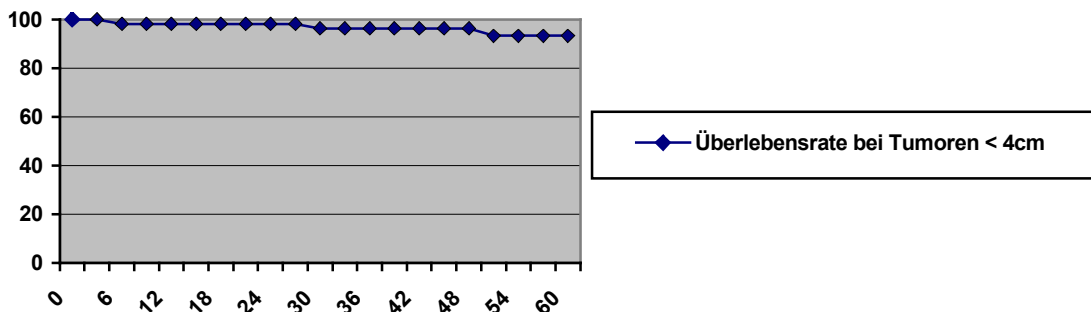
Grafik 64 , Überleben mit Stromareaktion



Grafik 65, Überleben mit und bei fehlender Stromareaktion

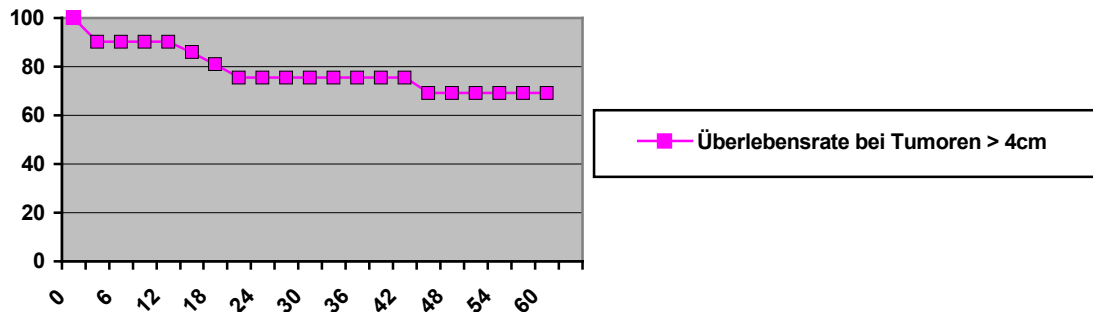
Vergleicht man die Patientinnenkollektive anhand der TumorgroÙe, so zeigt sich für eine TumorgroÙe <4cm eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93,28 %, bei einer TumorgroÙe >4cm liegt diese bei 69,14 %, Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,005$).

Das Kollektiv der Patientinnen mit Tumoren <4cm hatte im Mittel eine Beobachtungszeit von 57,87 Monaten, min 1 Monat, maximal 111 Monate, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 32,92 Monate.

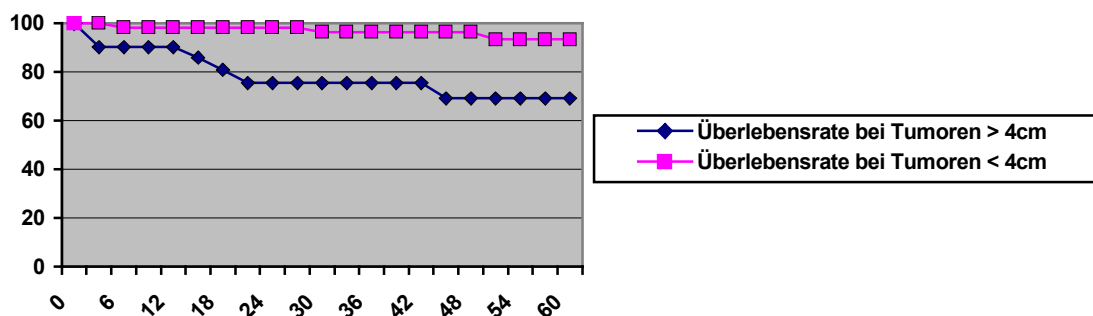


Grafik 66, Überlebensrate bei Tumoren <4cm in %

Das Kollektiv der Patientinnen mit Tumoren >4cm hatte im Mittel eine Beobachtungszeit von 43,36 Monaten, min 1 Monat, maximal 108 Monate, die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 31,97 Monate.



Grafik 67, Überlebensrate bei Tumoren >4cm in %

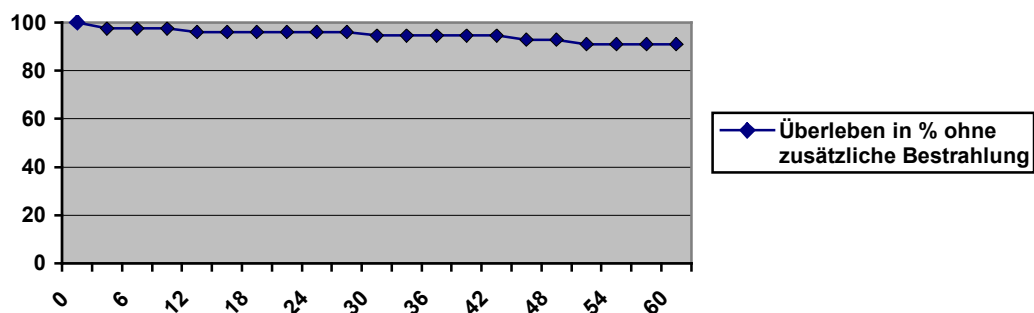


Grafik 68, Vergleich Überlebensraten bei Tumoren < und > 4cm in %

5.5 Überlebensraten in Relation zur adjuvanten postoperativen Behandlung

Auch für die Patientinnenkollektive der Frauen, die einer zusätzlichen Bestrahlung zugeführt wurden und derer, die keiner Bestrahlung zugeführt wurden, ließen sich Überlebenskurven nach Kaplan und Meier errechnen.

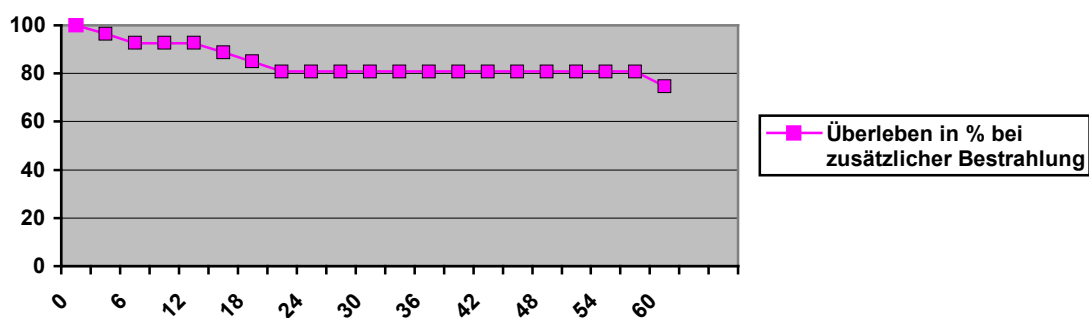
Bei den Patientinnen des Kollektivs ohne zusätzliche Bestrahlung lag die mittlere Beobachtungszeit bei 58,86 Monaten, minimal 1 Monate, maximal 130 Monate. Die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 33,68 Monate. Nach 5 Jahren läßt sich nach Kaplan und Meier eine Überlebensrate von 90.92% errechnen.



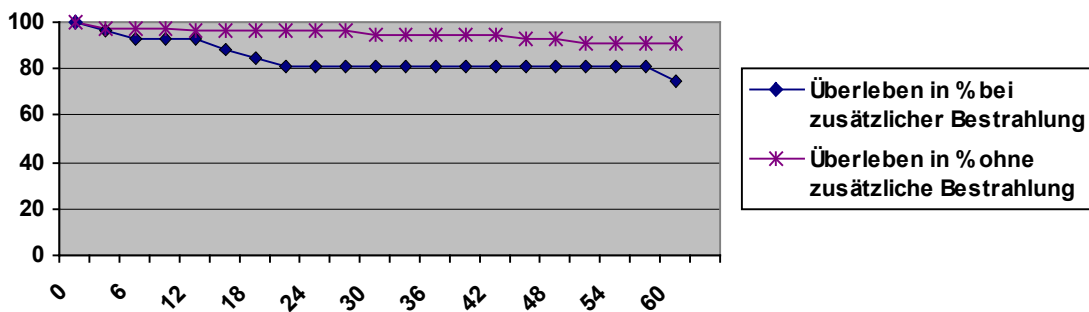
Grafik 69, Überlebensrate in % ohne zusätzliche Bestrahlung.

Im Mittel lag die Beobachtungszeit der Patientinnen, die einer zusätzlichen Bestrahlung zugeführt wurden bei 46,26 Monaten, minimal bei 1 Monat, maximal 116 Monate. Die mittlere Standardabweichung beträgt +/- 28,34 Monate.

Nach 5 Jahren läßt sich nach Kaplan und Meier eine Überlebensrate von 74,59% errechnen. Dieses ist mit einem $p < 0,05$ statistisch signifikant.

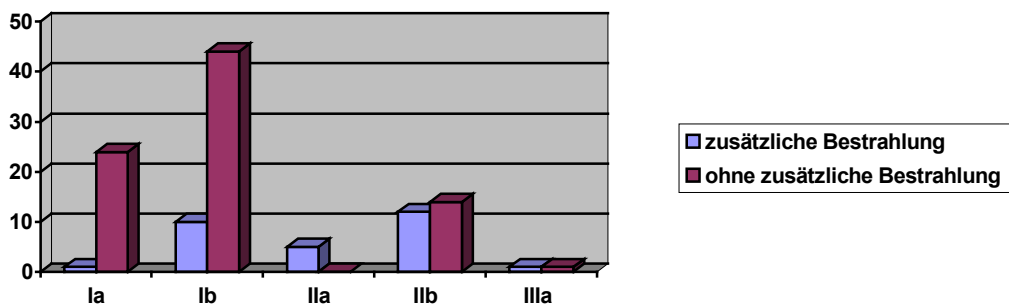


Grafik 70, Überlebensrate bei zusätzlicher Bestrahlung



Grafik 71, Überlebensrate ohne und bei zusätzlicher Bestrahlung

Zu der Verteilung der Patientinnengruppen, welche zusätzlich bestrahlt wurden und derer, die nicht zusätzlich bestrahlt wurden, ist jedoch anzumerken, daß in dem Kollektiv der Patientinnen, die zusätzlich bestrahlt wurden ein deutlich höherer Anteil vorlag, bei denen ein fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag. Folgende Grafik gibt hierüber Aufschluß.



Grafik 72, Stadienverteilung bei Gruppen mit und ohne zusätzliche Bestrahlung

In der multifaktoriellen Regressionsanalyse nach Cox wurde der Einfluß mehrerer Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt, in die Analyse wurde das FIGO Stadium, die Tumorgöße, das Grading, der Lymphknotenstatus und die Lymphangiosis einbezogen. Für die Tumorgöße und den Lymphknotenstatus zeigte sich ein signifikanter Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit mit $p < 0,05$, nicht so jedoch für FIGO Stadium, das Grading und die Lymphangiosis ($p > 0,05$). Die Hämangiosis konnte nicht in die Berechnung mit einbezogen werden, da die Fallzahl der Patientinnen zu gering war.

6. Diskussion

Die dargestellten Behandlungsergebnisse beziehen sich auf 113 Frauen, die in den Jahren 1989 bis 2000 in der Frauenklinik im Klinikum Krefeld wegen eines invasiven Cervixcarcinoms operiert wurden. Dieses aktuelle Kollektiv wurde einem historischen Kollektiv zum Vergleich gegenüber gestellt, um herauszufinden, ob typische Unterschiede im Behandlungsverlauf bzw. in den Überlebensraten der behandelten Patientinnen zu registrieren waren. Bei dem historischen Kollektiv handelt es sich um die Behandlungsergebnisse einer kooperativen Studie an vier Universitätsfrauenkliniken in Deutschland, bei der 1092 Patientinnen mit Cervixcarcinom aus den Jahren 1958 bis 1974 ausgewertet wurden (Baltzer 1978). Neben diesem historischen Vergleich wurden im nächsten Schritt die jetzigen Behandlungsergebnisse mit den Daten des aktuellen Schrifttums verglichen. Abschließend erfolgte die kritische Würdigung der gesamten Befunde unter Berücksichtigung von typischen Schlußfolgerungen für Klinik und Behandlung des Cervixcarcinoms.

6.1 Alter u. Nikotinabusus

Das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 46,7 Jahren. Hier gab es keine Unterschiede in dem Patientenkollektiv der Patientinnen mit Adeno-Carcinomen im Vergleich zu den Patientinnen mit Plattenepithel-Carcinomen. In der Arbeit von Baltzer betrug das durchschnittliche Lebensalter 43,8 Jahre. Auch hier wurde kein Unterschied in den Gruppen der Patientinnen mit Adeno-Carcinom oder Plattenepithel-Carcinom gesehen. In der Literatur wird aktuell ein Maximum des Erkrankungsalters zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr benannt, Hänsgen et al. z.B. nennen 2002 ein

mittleres Alter von 40 Jahren, Cohn et al. 1998 von 43 Jahren, Coleman et al. 1995 44 Jahre und Hopkins und Morley 1991 44,6 Jahre.

Keine Hinweis auf eine prognostische Rolle ergab der Nikotinabusus. Für Raucher und Nichtraucher ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der 5-Jahres-Überlebensrate.

Für die Patientinnengruppe der Raucherinnen gibt es in der aktuellen Literatur jedoch Hinweise, daß dieses ein eigenständiger Risikofaktor ist, dieses in den letzten Jahren zumindest für die Gruppe der Patientinnen mit HPV Infektion (McIntyre-Seltman et al. 2005, Lane et al. 2005, Waggoner et al. 1994, Schiffman et al. 1993).

6.2 Symptomatik

Bei dem aktuellen Patientenkollektiv war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in 74,1% der Fälle eine Symptomatik gegeben, in 25,9% der Fälle waren die Patientinnen symptomlos. Hier lag im Patientenkollektiv der Studie von Baltzer ein deutlich höherer Anteil an symptomatischen Patientinnen vor. Es waren rund 90% der Patientinnen symptomatisch. In der Art der Symptomatik sind deutliche Unterschiede zu sehen, nur 11,5% der Patientinnen aus dem aktuellen Kollektiv berichteten über Fluor, 4,5% über einen rötlich-braunen Fluor, 7% über einen weißlich-gelben Fluor. Hier lag beim Patientenkollektiv von Baltzer bei 47% aller Patientinnen eine Fluorsymptomatik vor, jedoch auch hier führend der gelblich-weißliche Fluor mit 27%, der rötlich-braune Fluor mit 20%. Beide Patientenkollektive haben gemeinsam, dass die führende Symptomatik die einer Blutung waren, Baltzer beschreibt eine Blutung bei 62,7%. In der aktuellen Untersuchung berichten 62,8% der Patientinnen über eine Blutung, wobei im aktuellen Patientenkollektiv nur in 7% Kontaktblutungen vorhanden waren, jedoch in 55,7% dysfunktionelle Blutungen. 13,8% der Patientinnen klagten über eine Schmerzsymptomatik,

8,8% lokalisiert im Bereich des Unterleibes, 1,8% im Sakralbereich und 2,7% sowohl im Unterleib als auch im Sakralbereich.

Die Studie aus 1978 zeigt hier 24,2% Patientinnen mit Schmerzen, 4,4% im Bereich des Unterleibes, 7,2% im Sakralbereich und 12,6% Unterleibs- und Sakralschmerzen. Hopkins et al. beschrieben 1991 einen Anteil von 68% mit Blutungen, Cohn et al. 1998 sogar 75% .

6.3 präoperative Diagnostik

FIGO-Stadien:

Bezüglich der präoperativen Stadien wurden 23 Patientinnen im Stadium Ia, entsprechend 20,4%, eingestuft. 56 Patientinnen im Stadium Ib, entsprechend 49,6%. 4 Patientinnen im Stadium IIa, entsprechend 3,5%. 1 Patientin im Stadium IIa/b, entsprechend 0,9%, 24 Patientinnen im Stadium IIb, entsprechend 21,2%, 4 Patientinnen im Stadium IIIa, entsprechend 3,5% und 1 Patientin im Stadium IV, entsprechend 0,9%. Hier ist im Vergleich ein Anteil von 78,1% im Stadium Ib durch Baltzer beschrieben, 12,5% Stadium IIa, 0,8% Stadium IIa/b, 8,3% Stadium IIb und 0,3% Stadium III. Coleman et al. nennen hier 1994 65% für die Stadien Ib/IIa, 18,9% für das Stadium IIb, und jeweils 5,4% für die Stadien IIIa und IIIb. Perez et al. beschreiben folgende 1995 Zahlen: Ib 51%, IIa 15% und Stadium IIb 34%, Shimada et al. Ib 100%, IIa 93,3% und IIb 52,7%.

Sämtliche 113 Operationspräparate wurden pathologisch aufgearbeitet. Hiernach wurde das Stadium erneut bewertet. Es zeigt sich, dass letztlich in 81,4% der Fälle die klinische Beurteilung korrekt war. Im Vergleich hierzu waren in der historischen Vergleichsuntersuchung nur 61% der Fälle korrekt eingestuft.

Insgesamt wurden 7,1% der Fälle unterbewertet und 10,6% der Fälle klinisch initial überbewertet. Hierzu im Vergleich 23% und 16% in der Vergleichsarbeit. Hier wurde im Stadium Ib mit 5,6% das Stadium unterschätzt, in ebenfalls 5,6% überschätzt. Im Vergleich hierzu konnte in der Vergleichsarbeit nur in 68% der Fälle im Stadium Ib die klinisch angenommene Tumorausbreitung auch histologisch bestätigt werden. Im Stadium IIa wurde in beiden Vergleichsarbeiten mit 50% das richtige Tumorstadium ermittelt, im Stadium IIb wurde in 17,9% der Fälle das Stadium unterschätzt, in 10,7% überschätzt. Hierzu vergleichsweise nur in 25% der Fälle im Stadium IIb eine Deckungsgleichheit zwischen klinischer Einstufung und histologisch gesicherter Einstufung zu benennen. Gaberthuel et al. benennen 1984 einen diskrepanten Anteil des gesamten Kollektivs von 24,6%. Bezüglich der Fehlerquote zwischen klinischem Staging und postchirurgischem Staging liegen bei Hirsch et al. 1995 etwa 1/3 Abweichungen bei Stadium Ib bis 2/3 im Stadium IIb und III vor (Hirsch et al. 1995). Winter macht 2001 auf eine stadienabhängige Irrtumsquote zwischen 25 und 90% aufmerksam (Winter et al. 2001)

6.4 Komplikationen

Komplikationen traten bei 4,4% der Patientinnen auf. In 1,8% der Fälle kam es zu einer Ureterverletzung. Baltzer beschreibt intraoperative Blasen-, Ureter- und Darmläsionen (1,6%, 0,4%, 0,8%). Mögliche intraoperative Hauptkomplikationen sind nach der aktuellen Literatur Verletzungen des Ureters, der Harnblase, des Rectums und der großen Gefäße. Gleiches gilt für Fistelbildungen urethrovaginal, vesicovaginal in einer Frequenz von 1-4% (Petru et al 2005)

Postoperativ kam es in jeweils 0,8% zu einem mechanischen oder paralytischen Ileus, sowie zu einer myokardialen Ischämie

Hier stehen postoperativ im historischen Vergleichskollektiv 0,7% letal verlaufende Lungenembolien zum Vergleich. Weiterhin werden der mechanische und der paralytische Ileus (0,3 und 0,4%), sowie die Blasenscheiden- und Ureterscheidenfistel angegeben (0,3% und 1,4%).

Diese Komplikationen werden auch in der Literatur am häufigsten angegeben, 5,2% Blasen- oder Ureterfisteln bei Hammer et al. 1989, Blasenverletzungen und Blutungen bei Gitsch et al. 1991. Vesicovaginale oder rectovaginale Fisteln in 28%, Ureterverletzungen in 22% und in 20% Blasenfunktionsstörungen wurden 1994 von Coleman et al. angegeben.

6.5 histo-morphologische Aspekte des Operationspräparates

Die histologische Unterteilung in unserer Untersuchung zeigte 79,6% Plattenepithel-Carcinome, 12,4% Adenocarcinome und 7% sonstige Carcinome. Hierzu beschreibt Baltzer einen Anteil der Patientinnen mit Vorliegen eines Plattenepithel-Carcinoms in Höhe von 89,7%, in 5,8% lag ein reines Adeno-Carcinom vor, die restlichen 4,5% wurden den Mischformen zugeordnet. Hierzu zeigen sich ähnliche Daten im aktuellen Schrifttum. 1991 beschreiben Maaßen und Baltzer einen Anteil von etwa 87% in Form von reinen Plattenepithel-Carcinomen, 8% reinen Adeno-Carcinomen und 5% sonstige Carcinome, Shingleton et al. 1995 83,8% zu 12,6%, Hammer und Schreiner 1989 79,5% zu 14,8%, Look et al. 1996 79% zu 13%, Winter et al. nennen 2001 85% reine Plattenepithel Carcinome und 10% Adenocarcinome. Berrington und Green nennen 2007 86% und 14%, Appleby et al. berichten 2006 und Hagen et al. 2000 von 84% und 11%.

Im zusammenfassenden Vergleich, auch mit der neueren Literatur zeigt sich hier eine leichte Zunahme der Anteile an Adenocarcinomen. (Stefanescu et al. 2007)

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit einem Plattenepithel Carcinom lag bei 88,93% ohne daß ein signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv zu erheben ist, eine valide Überlebensrate für Patientinnen mit Adenocarcinomen läßt sich aufgrund der geringen Menge nicht berechnen. In der aktuellen Literatur wird jedoch überwiegend berichtet, daß es keinen signifikanten Unterschied in der Prognose der unterschiedlichen Histologien gibt. (Helm et al. 1993, Horn et al. 2001, Shingleton et al. 1995, Look et al. 1996, Eifel et al. 1995)

Tumorgröße:

Hierzu ergänzend zeigt sich in der aktuellen Untersuchung eine Abhängigkeit der 5-Jahres-Überlebensrate von der Tumorgröße. Bei Tumoren kleiner 4cm liegt eine Überlebensrate von 93,28% vor, bei Tumoren größer 4cm nur noch von 69,14%, dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant und stützt sowohl die Beobachtung von Baltzer, als auch andere Untersuchungen, die signifikant eine Korrelation zur Tumorgröße und geringerer 5-Jahres-Überlebensrate zeigen (Baltzer et al. 1982, Eifel et al. 1995, Helm et al. 1993, Horn et al. 2001, Werner-Wasik et al. 1995, Coleman et al. 1994, Reinartz et al. 2001, Hopkins et al. 1991). Keine Abhängigkeit von der Tumorgröße sahen z.B. Tarttner et al. 2001.

Grading

Die Differenzierung des Tumors findet weder in den aktuellen Daten, noch im Vergleichskollektiv einen signifikanten Einfluß auf die Überlebensraten, in der aktuellen Literatur finden sich Arbeiten, in den sich für undifferenzierte Tumoren (G3) eine schlechtere Prognose findet (Horn et al. 2001 et al., Hopkins et al. 1991, Baltzer et al. 1982) in anderen Arbeiten zeigt sich kein signifikanter Einfluß (Winter et al. 2001, Shingleton et al. 1995, Werner-Wasik et al. 1995, Look et al. 1996)

Wachstumsform

Ebenfalls konnte das Tumorwachstum keine signifikante Beeinflussung der 5-Jahres-Überlebensrate zeigen.

Hoffman und Moyses hingegen erkennen für das endophytische Tumorwachstum ebenfalls einen eigenständigen Risikofaktor (Hoffman et al. 2004, Moyses et al. 1996).

Tumorstadien

Die mittlere 5-Jahres-Überlebensrate lag insgesamt bei 87,48%, sämtliche Patientinnen im Stadium Ia überlebten, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 100%, im Stadium Ib bei 94,89% (nicht signifikant), im Stadium Iib bei 63,16% (signifikant), im Stadium IIIa überlebte keine Patientin. Im Vergleichskollektiv liegen Daten für das Stadium Ib mit 84,5% und für das Stadium II mit 72,3% vor, womit die Überlebensraten der Patientinnen im Stadium Ib niedriger, im Stadium II höher lagen, als im aktuellen Kollektiv.

Werner-Wasik et al. (1995) nennen für die Stadien Ia 100%, Ib 72%, Iib 90% und IIIa 72%, Papp et al. (2006) Ia 94,4% Ib1 90,7%, Ib2 84,1%, Iia 71,1% und Iib 55,4%. Krafft et al. (1985) nennt getrennte Zahlen für Patientinnen ohne und mit LK-Metastasen der einzelnen Stadien, für das Stadium Ib 89% und 59%, Iia 73% und 27% und Iib 89% und 52%, Castillo et al. für die Stadien Ib (91%) und Iia (86%). Im Vergleich zur aktuellen Literatur liegt die 5-Jahres Überlebensrate für die Stadien Ia und Ib über sämtlichen Vergleichskollektiven, für das Stadium Iib sind die Ergebnisse vergleichbar.

Zeigt sich in der einfachen Regression noch ein signifikanter Einfluß des klinischen Stadiums auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, so wird in der multifaktoriellen Analyse keine Signifikanz mehr gesehen. In der aktuellen Literatur finden sich überwiegend Arbeiten mit Korrelation zwischen klinischem Stadium und Überlebensrate mit ausreichender Signifikanz (Trattner et al. 2001, Reinartz et al. 2000, Rutledge et al. 1992, Horn et al. 2001, Rouzier et al. 2005, Baalbergen et al. 2004), jedoch auch Arbeiten, in

denen keine Korrelation gesehen wird (Grisaru et al. 2004, Kleine et al. 1989, Martin-Loeches et al. 2002).

Die fehlende Korrelation zwischen Tumorstadium und läßt sich durch die Ungenauigkeit des klinischen Stadiums im Vergleich zum histologisch erwiesenen Stadium erklären.

In-sano / non-in-sano Operationsbefund:

In unserem Patientenkollektiv konnte in 6,2% keine R 0-Resektion erreicht werden. In 2 Fällen konnte eine Infiltration des Resektionsrandes parametran nachgewiesen werden, eine Patientin verstarb nach 13 Monaten, die zweite Patientin verstarb nach erst 77 Monaten.

In 5 Fällen konnten am scheidenseitigen Absetzungsrand Tumorreste nachgewiesen werden, zwei Patientinnen starben nach 6 und 13 Monaten, weitere drei lebten im Beobachtungszeitraum (24, 58 und 64 Monate). Im Vergleichskollektiv war diese Zahl vergleichbar. Hier war bezogen auf die 1.026 Operationspräparate mit nachweisbarem Carcinomwachstum in 6,8% der Fälle keine R 0-Resektion erzielbar. Von diesen 7 Patientinnen verstarben im Beobachtungszeitraum 42,8%, auch Paterok berichtet, daß bei fehlender R0 Resektion ein das Auftreten eines Rezidives von 16,7% auf 46,7% anstieg.

Lymphknotenstatus:

Darüber hinaus ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen besonders zu berücksichtigen. Hier lag im Stadium Ia nie eine metastatische Absiedlung in die Lymphknoten vor. Im Stadium Ib wurde in 12,96% der Fälle eine Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Im Stadium IIa lag der Prozentsatz bei 75% der Fälle und im Stadium IIb bei 50%. Im Stadium III lag in beiden Fällen kein metastatischer Lymphknotenbefall vor. Diese Befunde sind abweichend von dem historischen Vergleichskollektiv. Im Stadium Ib wurde damals bei 24,3% eine metastatische Absiedlung in die Lymphknoten

beschrieben. Im Stadium IIa lag der Prozentsatz bei 30,5%, im Stadium IIb bei 44,4%.

Bezüglich der Überlebensrate lässt sich in Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasen ein deutliches Prognosekriterium ableiten. Hier zeigt sich, daß bei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen 5-Jahres-Überlebensraten von 94,4% registriert wurden. Bei Patientinnen mit nachgewiesener metastatischer Absiedlung in den Lymphknoten sank die 5-Jahres-Überlebensrate auf 70,3% ab. Friedberg und Beck (1989) nennen hier eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81% bei Frauen ohne Lymphknotenmetastasen, die auf 69% absank, wenn Lymphknotenmetastasen im Stadium IIb nachweisbar waren. Papp et al. (2006) benennen für die einzelnen Stadien jeweils ohne und mit LK-Metastasen für Ib 94,5% und 33,3%, IIa 81,7% und 48,7% und IIb 70,2% und 36,5%. Krafft et al. (1985) wie folgt: Ib 89% und 59%, IIa 73% und 27%, sowie IIb 89% und 52%. Geppert et al. (1992) und Hopkins et al. (1991) benennen 5-Jahres-Überlebensraten von 90,5% und 70,6%, sowie von 93% und 61% bei Patientinnen ohne und mit positiven Lymphknoten. Eine Korrelation zwischen LK-Metastasierung und Überleben wird in der überwiegenden Zahl der Arbeiten signifikant nachgewiesen. (Buckley et al 1996, Helm et al. 1993, Rutledge et al. 1992, Werner-Wasik et al. 1995, Hopkins et al. 1991, Trattner et al. 2001, Baltzer et al. 1982)

Lymphangiosis / Hämangiosis carcinomatosa:

Bei Berücksichtigung von Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa finden sich ganz ähnliche Korrelationen zur 5-Jahres-Überlebensrate. In der aktuellen Untersuchung betrug die Häufigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa 57,5%, im Vergleich zur historischen Arbeit 56,8%. Ein Tumoreinbruch in Blutgefäße wurde aktuell in 7,9% der Fälle nachgewiesen. In der historischen Vergleichsuntersuchung in 9,6%. In beiden Kollektiven wird die prognostische Bedeutung einer Gefäßbeteiligung offensichtlich. Bei Vorliegen einer Lymphangiosis carcinomatosa fällt die 5-Jahres-

Überlebensrate der Patientinnen von 94,1% auf 81,3% ab. Im historischen Kollektiv betrug die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Lymphangiosis carcinomatosa 90,1%, mit Lymphangiosis carcinomatosa 68,8%. Geppert et al. (1992) beschreibt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 92,4% ohne Lymphangiosis carcinomatosa und von 70,4% mit nachgewiesener Lymphgefäßbeteiligung.

Auch Hopkins et al. (1991) beobachtete in gleicher Weise eine Verschlechterung der Überlebensrate. Im Vergleich zu 5-Jahres-Überlebensraten von 97% ohne Lymphangiosis carcinomatosa sank die 5-Jahres-Überlebensrate bei nachgewiesener Lymphangiosis carcinomatosa auf 85% ab. Übereinstimmend wird von zahlreichen Autoren der Nachweis einer Lymphangiosis carcinomatosa als prognostisch ungünstiger Prognosefaktor angesehen. (Rutledge et al. 2004, Horn et al. 2001, Werner-Wasik et al. 1995, Ebeling et al. 1989, Reinartz et al. 2000, Baltzer et al. 1982)

Gleiches gilt für die Hämangiosis carcinomatosa (Cohn et al. 1998, Werner-Wasik et al. 1995, Ebeling et al. 1989, Baltzer et al. 1982).

Im Rahmen einer Hämangiosis traten bei Paterok et al. (1998) mit 48% dreimal öfter Rezidive auf, als bei Patientinnen ohne Hämangiosis.

6.6 adjuvante Therapiemaßnahmen

Beim aktuellen Patientenkollektiv wurde bei insgesamt 20 Patientinnen (17,7%) eine zusätzliche Bestrahlungstherapie durchgeführt. Bei insgesamt 4,4% der Patientinnen erfolgte eine Bestrahlung des Scheidenabschlusses, bei 11,5% eine perkutane Bestrahlung und bei 1,8% wurden beide Bestrahlungsformen angewandt. Hierzu im Gegensatz wurden 33,4% des Patientinnenkollektivs aus 1978 einer Perkutanbestrahlung zugeführt, 2,4% einer Bestrahlung des Scheidenabschlusses und 13,6% beiden

Bestrahlungsformen. Cohn gibt 1998 einen Anteil von 40% mit alleiniger Bestrahlung an, sowie weitere 15% mit kombinierter Radio-Chemotherapie an.

Der deutlich geringere Anteil von Patientinnen mit postoperativer Bestrahlung basiert auf dem Verzicht auf einer generellen postoperativen Bestrahlung.

Basierend auf eigenen Voruntersuchungen und Untersuchungen der Literatur mit fehlender Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch obligatorische postoperative Nachbestrahlung wurde auf die Indikation zur obligatorischen postoperativen Bestrahlung verzichtet. Eine Bestrahlung erfolgte nur bei Risikopatientinnen bzw. Frauen, bei denen das Carcinom lokal nicht im Gesunden entfernt wurde. So verweist zum Beispiel der 21. Annual Report auf geringere Heilungsraten von Frauen mit Operation und Bestrahlung im Vergleich zu Frauen mit alleiniger Operation. Hier wird für das Stadium I eine 5 Jahre-Überlebensrate von 92,2% bei alleiniger Operation und eine 5 Jahre-Überlebensrate von 78,8% bei einer zusätzlichen Strahlentherapie nach Operation beschrieben. Vergleichbare Zahlen werden auch im 25. Annual Report aus 2003 genannt (Pecorelli et al. 2003). Hierzu ist jedoch zu erwähnen, daß in der Regel vor allem Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien und positivem Lymphknotenstatus einer adjuvanten Therapie zugeführt werden. Siehe hierzu auch Grafik 50, in der auch in dieser Patientinnengruppe ein klar höherer Anteil an fortgeschrittenen Tumorstadien besteht, bei denen eine adjuvante Therapie durchgeführt wird. Auch die aktuellen Zahlen zeigen eine signifikante Senkung der 5-Jahres-Überlebensrate von 90,92% bei Patientinnen mit alleiniger radikaler Hysterektomie im Vergleich zu 74,59% bei anschließend notwendiger adjuvanter Radiatio. Shingleton beschreibt 1995, daß frühe Stadien eher einer alleinigen Operation zugeführt wurden, oder einer kombinierten Therapie und nennt 5-Jahres-Überlebensraten von 69,2% bei alleiniger Operation, 87,3% bei Operation mit adjuvanter Bestrahlung und 79,2% bei alleiniger Bestrahlung, wobei diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren.

Auch Cohn et al. (1998) verweist darauf, daß Patientinnen mit Tumoren <5cm einer alleinigen Operation zugeführt wurden, bei einer Tumorgröße von >5cm darüber hinaus eine adjuvante Bestrahlung oder eine adjuvante Radio-Chemotherapie erhielten und sieht signifikant längere Überlebenszeiten bei Patientinnen mit alleiniger Operation.

Yessaian et al. beschreiben jedoch für Hoch-Risiko-Patientinnen einen Benefit in der Überlebensrate bei adjuvanter Chemo- oder Radio-Chemotherapie (Yessaian et al. 2005). Monk et al. benennen einen Benefit bei Hoch-Risiko-Patientinnen, nicht jedoch bei Tumorgrößen <2cm oder einzelner Lymphknoten Befall (Monk et al. 2005)

Hingegen zeigen multiple Untersuchungen ein signifikant besseres Outcome in Hinsicht auf ein Rezidiv-freies Überleben im Vergleich einer adjuvanten Radiotherapie zu einer adjuvanten Radio-Chemotherapie, dieses vor allem bei Verwendung von Fluorouracil und Cisplatin (Green et al. 2001, Eifel et al. 2004, Hänsgen et al. 2002, Keys et al. 1999, Rose et al. 1999, Morris et al. 1999, Wertheim et al. 1985) Peters et al. beschreiben 2000, dass vor allem Hoch-Risiko-Patientinnen und solche in frühen Stadien bezüglich des Rezidiv-freien Überlebens deutlich profitieren (Peters et al. 2000). Eifel et al. beschreiben eine deutliche höhere 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Kollektiv der kombiniert radio-chemotherapierten Patientinnen (Eifel et al. 2004). Wobei das gehäufte Auftreten von Nebenwirkungen, bis hin zum Therapieabbruch bei der kombinierten Therapie mit zu berücksichtigen ist. (Kümmel et al. 2006, Marnitz et al. 2006).

Eine entsprechende Aussage bezüglich einer möglichen Prognoseverbesserung bei kombinierter Radio-Chemotherapie läßt sich aktuell in Anbetracht der geringen Anzahl von kombiniert behandelten Patientinnen nicht machen.

6.7 Verlaufskontrollen

Beobachtungszeitraum:

Der Beobachtungszeitraum wurde von uns ab dem Zeitpunkt der ersten Facharztuntersuchung festgelegt. Die minimale Beobachtungszeit lag bei einem Monat, die maximale Beobachtungszeit bei 130 Monaten. Im Mittel lag der Beobachtungszeitraum bei 55,73 Monaten. 56 von 104 in die Beobachtung eingehende Patientinnen wurden unter 60 Monaten beobachtet, welches 53,8% entspricht. 48 von 104 Patientinnen wurden zwischen 60 und 130 Monaten beobachtet, welches 46,2% entspricht. Hier ist im Vergleichskollektiv beschrieben, dass über die Hälfte der Patientinnen länger als 5 Jahre kontrolliert wurden, nahezu $\frac{1}{4}$ des Gesamtkollektivs wurde sogar länger als 10 Jahre beobachtet. Cohn et al. nennen 1998 einen Beobachtungszeitraum zwischen 3 und 198 Monaten, sowie ein Mittel von 43 Monaten, Werner-Wasik et al. im Mittel 40 Monate, Hänsgen et al. zwischen 3 und 68 Monaten im Mittel 48 Monate, Lerouge et al. zwischen 2 und 123 Monaten mit einem Mittel von 31 Monaten.

Mit einer mittleren Verlaufsbeobachtungszeit von etwa 56 Monaten liegt das aktuelle Patientenkollektiv zwar unter der Länge des historischen Vergleichskollektivs, jedoch deutlich über sämtlichen Vergleichskollektiven aus der aktuellen Literatur. Hierdurch wird die Validität der Daten unterstrichen, da mit Zunahme der echten Beobachtungszeit auch die Validität und Aussagekraft der Daten steigt.

7. Schlußfolgerung

Trotz zunehmender Effektivität der Therapie des Cervix Carcinoms in den letzten Jahrzehnten, mit Optimierung der Operationsmethoden (Höckel et al. 2006, Lampe et al. 2004, Possover et al. 1998), deutlicher Verminderung der Komplikationen (Hammer et al. 1989, Höckel et al. 2006, Paterok et al. 1998, Coleman et al. 1994), Steigerung der Effizienz von adjuvanter Bestrahlung und Chemotherapie (Beckmann et al. 2005, Baltzer et al. 1999, Dimpf et al. 1996, Gaberthuel et al. 1984, Coleman et al. 1994), konnte die Prognose des Cervix Carcinoms nicht adäquat gebessert werden. Grund hierfür ist unter anderem auch die weiterhin bestehende ungenügende Teilnahme am Vorsorgeprogramm zur Früherkennung des Cervixcarcinoms. Auch neuere Untersuchungen haben erkennen lassen, dass in Folge der Screening-Untersuchungen die Häufigkeit von Frühstadien zugenommen hat. Die Häufigkeit von fortgeschrittenen Stadien allerdings unverändert geblieben ist. Es zeigt sich das weitgehend noch nicht gelöste Problem, dass Frauen mit erhöhtem Risiko (z.B. Promiskuität, HPV-Infektion, Nikotinabusus u.a.) der Screening-Untersuchung fern bleiben.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist die Optimierung eines korrekten Carcinomstaging, z.B. durch bildgebende Verfahren, um eine adäquate tumorangepaßte Behandlung einleiten zu können. (Katarzyna et al. 2001, Schneider und Hertel 2004, Peppercorn et al. 1999, Follen et al. 2003) Der Einsatz des MRT hat sich bewährt, wenn es z.B. darum geht, festzulegen, ob im Bereich der Beckenwand eine Operationsebene vorliegt oder ob das Carcinom die Beckenwand erreicht hat, d.h. keine Operationsebene besteht. Weiterhin kontrovers diskutiert wird der Einsatz des PET.

Dieses Verfahren ist aufschlußreich für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen, allerdings ohne Aussagekraft zur Bewertung parametraner Befunde. Auch die Diskussion zur Staging-Laparotomie bzw.

Laparoskopie ist nicht abgeschlossen. (Schneider et al. u. Possover et al. 2001)

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Erkrankungsalter der Patientinnen mit Cervixcarcinom, die Symptome, das diagnostisch operative Vorgehen, sowie etablierte histo-morphologische Prognosefaktoren des Carcinoms zu analysieren und diese im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv bzw. unter Bezugnahme auf Behandlungsergebnisse im aktuellen Schrifttum zu bewerten.

Die vorliegenden Daten zeigen keine Veränderung in der Altersverteilung behandelter Patientinnen. Gleiches gilt für die Verteilung der klinischen Stadien. Auch das diagnostische Vorgehen ist weitestgehend unverändert geblieben. Dies gilt auch für die Art der Operation. Unberücksichtigt bei der Untersuchung blieb das laparoskopische Vorgehen (Possover et al. 1998). Auch das Vorgehen einer nervenschonenden Operation fand in der vorliegenden Untersuchung keine Berücksichtigung (Höckel et al. 2003). Abgesehen davon, dass Langzeitergebnisse dieses operativen Vorgehens noch ausstehen. Erwähneneswert ist, dass die vorliegenden Daten zu Komplikationen zeigen, dass die Rate sowohl intra- als auch postoperativer Komplikationen gering ist, das heißt, dass die genannten neueren Operationsverfahren sich an der geringen Komplikationsrate messen lassen müssen.

Die vorliegenden Daten der Komplikationen entsprechen sowohl weitestgehend denen des Vergleichskollektives, als auch denen des Schrifttums.

Auch die jetzige Untersuchung hat bei der Bewertung histo-morphologischer Prognosefaktoren gezeigt, dass die Prognose der Patientinnen eng mit dem histologisch erwiesenen Tumorstadium, der Tumorgröße und dem Lymphknotenbefall korreliert. Eine fehlende Korrelation liegt für das

Tumorgrading und das Tumorwachstum vor. Ob eine zusätzliche adjuvante Bestrahlung bei Vorliegen von Risikofaktoren z.B. Lymphangiosis carcinomatosa u.a. zur Verbesserung der Prognose führt bleibt fraglich. Gleiches gilt für den Einsatz einer Chemotherapie bei Vorliegen einer Hämangiosis carcinomatosa, wobei zumindest die vorliegende Untersuchung und Literatur für einen Trend in der Verbesserung der Behandlungsergebnisse spricht.

Somit muß eine frühere Erkennung des Malignoms weiterhin Ziel sein.

Diese Verbesserung könnte sich nach aktuellen Erkenntnissen vor allem auf drei Säulen stützen:

1. Die Früherkennung des Cervix-Carcinoms in Deutschland ist noch nicht ausreichend ist. Denn es läßt sich in den Vergleichsarbeiten, sowie im aktuellen Schrifttum keine relevante Zunahme von jüngeren Patientinnen, noch eine Zunahme von früheren Tumorstadien bei Diagnosestellung erkennen. Es ist in der überwiegenden Anzahl der Untersuchungen eindeutig, daß die Prognose mit Tumorstadium, Tumorgröße und Lymphknotenbefall korreliert. Die Teilnahme an Früherkennungsprogrammen ist jedoch gering. Nach Auskunft der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nehmen nur etwa 50% an einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung teil (Iftner et al. 2006, Beckmann et al. 2005) Somit könnte ein straffer organisiertes Programm mit Einladungssystem, Patientinnenaufklärung und Anreizsystemen zur Verbesserung bzw. zu höheren Teilnehmerzahlen führen.

2. offenbaren sich zunehmend Schwächen in Qualität und Effizienz der Krebsfrüherkennung mittels alleinigem PAP Abstrich.

Bisher wurde eine hohe Sensivität und Spezifität, insbesondere in Kombination mit der kolposkopischen Untersuchung angenommen. Der American Technology Assessment Report aus 1999 erbringt jedoch nur eine Sensitivität von 50%. Bei dieser Angabe ist jedoch zu berücksichtigen, dass in den USA die zytologischen Abstriche auch von Nicht-Gynäkologen

vorgenommen werden können und die Abstrichentnahme nicht mit einer kolposkopischen Untersuchung kombiniert wird. Dies könnte die unzureichende Sensitivität erklären. Ob neue Zytologiemethoden, wie z.B. die Dünnschichtzytologie höhere Sicherheiten bringen können, ist bisher nicht erwiesen (Ikenberg et al. 2006, Beckmann et al. 2005).

3. Da der HPV-Infektion in der Genese des Cervixcarcinoms große Bedeutung zukommt, könnte die Impfung einen erhöhten Schutz vor der Entstehung eines Cervixcarcinoms darstellen.

Somit ist zu hoffen, dass mit Verbesserung der Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen, zytologischer Diagnostik, HPV-Testung und ggf. Impfung, sowie auch weiterer Verbesserung von operativer und adjuvanter Therapie eine positive Einflußnahme auf die Prognose des Cervix Carcinoms erzielt werden kann.

8. Literaturverzeichnis

Appleby P., Beral V., Berrington de Gonzalez A., Colin D., Franceschi S., Goodill A.,
International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer
Int J Cancer, 2006 Mar 15; 118(6): 1481-95

Ault K.A.

Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract

Infect Dis Obstet Gynecol. 2006 Mar; 14(1): 40470

Baalbergen A., Ewing-Graham P.C., Hop W.C., Struijk P., Helmenhorst T.J.

Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix

Gynecol Oncol 2004 Jan; 92(1): 262-7

Baltzer J.

Die Operative Behandlung des Zervixkarzinoms. Klinische, histologische und tumormetrische Untersuchungsergebnisse einer kooperativen Studie an 4 Universitäts-Frauenkliniken bei 1092 Patientinnen mit Zervixkarzinom.

„Als Habilitationsschrift zur Erlangung des Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1978 vorgelegt“

Baltzer J., Meerpohl H.G., Bahnsen J.

Praxis der gynäkologischen Onkologie, 1999, Thieme Verlag, 158-195

Baltzer J., Köpcke W., Lohe K.J., Kaufmann C., Ober K.G., Zander J.

Die operative Behandlung des Zervixkarzinoms

Geburtsh. u. Frauenheilk., 1984 May; 44(5): 279-85

Baltzer J., Lohe K.J., Köpcke W., Zander J.

Histological Criteria for the Prognosis in Patients with Operated Squamous Cell carcinoma of the Cervix

Gynecol Oncol 13, 184-194, 1982

Beckmann M.W., Mehlhorn G., Thiel F., Breuel Ch., Fasching P.A., Ackermann S.,

Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom

Dtsch Ärztebl 2005 Apr; 102, A979-986

Bender R., Lange S.

Die Vierfeldertafel

Dtsch Med Wochenschr 2001; 126: 36-38

Berrington de Gonzales A., Green J.

International Collaboration of Epidemiological Studies of cervical cancer

Int J Cancer, 2007 Feb 15; 120(4): 885-91

Burghardt E., Baltzer J, Tulusan A.H., Haas, J

Results os Surgical Treatment of 1028 Cervical Cancer Studied with Volumentry Cancer Cancer 1992 Aug 1.; Vol 70, No3, 648-655

Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S., Munoz N., Herrero R., Franceschi S.
Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors:
implications for screening and prevention
J Natl Cancer Inst; 2006 Mar; 98(5): 303-15

Centers for Disease Control and Prevention
STD-prevention counseling practices and human papillomavirus opinions among clinicians
with adolescent patients-
United states, 2004, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Oct 20; 55(41:1118-20)

Cogliano V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F.,
WHO International Agency for Research on Cancer
Lancet Oncology 2005; 6(4): 204

Cohn D.E., Peters W.A., Muntz H.G., Wu R., Greer B., Tamimi H., Drescher Ch., Smith
M.R.
Adenocarcinoma of the uterine cervix metastatic to lymph nodes
Am J Obstet Gynecol, 1998 June; 178(6): 1131-7

Coleman R.L., Keeney E.D., Freedman R.S., Burke T.W., Eifel P.J., Ruthledge F.N.
Radical hysterectomy for recurrent carcinoma of the uterine cervix after radiotherapy
Gynecol Oncol, 1994 Oct, 55(1): 29-35

Cox J.T.
Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou
management
Obstet Gynecol Surv, 2006 Jun; 61(6 Suppl 1): 15-25

Cox D.R.
Regression models and life tables
J Roy Stat Soc B 1972; 34: 187-220

DiMaio D., Liao J.B.,
Human papillomaviruses and cervical cancer
Adv Virus Res, 2006; 66: 125-59

Dimpfl, Th., Stumpfe M., Baltzer J., Genz T.
Ergebnisse der adjuvanten Chemotherapie des operierten High-Risk-Zervixkarzinoms
Geburtsh. u. Frauenheilk. 56(1996) 517-519

Durdevic S., Visnjevac V., Kermeci K.
The Wertheim-Meigs radical hysterectomy in surgical treatment of cervical cancer
Med.Pregl 2001 Sep-Oct; 54(9-10): 465-9

Ebeling K, Bilek K, Johannsmeyer D, Rohde E, Wagner F, Buchmann J, Heiner M,
Johannsmeyer B, Glodde L, Rüdiger K.D.
Microinvasive stage Ia cancer of the uterine cervix – results of a multicenter clinic based
analysis
Geburtsh. u. Frauenheilk., 1989 Sep; 49(9): 776-81

Eifel P.J., Burke T.W., Morris M, Smith T.L.
Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage
Ib cervical carcinoma
Gynecol Oncol, 1995 Oct; 59(1): 38-44

Eifel P.J., Winter K., Morris M., Levenback Ch., Grigsby P.W., Cooper J., Rotman M.,
Pelvic Irradiation with Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic
Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology
Group Trial
J Clin Oncol, Vol 22, No5, 2004 Mar: 872-880

Follen M., Levenback C.F., Iyer R.B., Grigsby P.W., Boss E.A., Delpassand E.S., Fornage
B.D., Fishman E.K.
Imaging in cervical cancer
Cancer 2003 Nov ; 98(9 Suppl): 2028-38

Friedberg V, Beck T.
Results of surgical treatment of stage IIb cervix cancer
Geburtsh. u. Frauenheilk., 1989 Sep; 49(9): 782-6

Gaberthuel M, Genton CY, Kunz J, Schreiner WE
Prognostic significance of pelvic lymph node metastases in surgically treated cervical
cancer
Geburtsh. u. Frauenheilk., 1984 Feb; 44(2): 91-5

Gärtner B.
Aktuelles in der Prävention des Zervix Karzinoms – HPV-Diagnostik
Zentralbl Gynäkol 2006; 128, DOI 10.1055/s-2006-950534

Geppert M, Smyczek-Gargya B., Dekorsy A, König P.A.
Analysis of lymph node status and lymph node morphology in cervix cancer operated by
the Wertheim-Meigs-Okabayashi methods
Zentralbl Gynäkol 1992; 114(3): 122-6

Gitsch G, Berger E, Tatra G,
Trends in thirty years of vaginal hysterectomy
Surg Gynecol Obstet, 1991 Mar, 172(3): 207-210

Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J., Symonds P., Fresco L., Collingwood M., Williams C.
Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the
uterine cervix: a systematic review and meta-analysis
Lancet 2001; 358(9284): 781-6

Grisaru D.A., Covens A., Franssen E., Chapman W., Shaw P., Colgan T., Murphy J.,
DePetrillo D., Lickrish G., Laframboise S., Rosen B.
Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients
with stage Ia2-Ib1-2 cervical carcinoma
Cancer 2003 Apr 15; 97(8): 1904-8

Hänsen G, Souchon R,
Die richtige Option wählen- Operation, Radio-, Chemo- oder Kombinationstherapie beim
Zervixkarzinom?
Kliniker 2004; 33: 43-50

Hänsen G, Kuhnt T, Pigorsch S., Strauss H., Dunst J.,
Adjuvant simultaneous radiochemotherapy after operated uterine cervix carcinoma in high
risk situation. Results of a pilot study
Strahlenther Onkologie, 2002 Feb; 178(2): 71-7

Hagen B., Skjeldstad F.E., Halvorsen T., Strickert T., Tingulstad S., Lorenz E., Onsrud M.
Primary treatment of cervical carcinoma. Ten years experience from one Norwegian health region

Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavia 79(12), 1093-1099

Hammer F, Schreiner WE,

Results of treatment of 177 stage Ib and IIa cervix cancers at the Zurich University
Gynecologic Clinic, Gynäkol Rundschau, 1989; 29(2): 78-92

Helm CW, Kinney WK, Keeney G, Lawrence WD, Lawrence WD, Frank TS, Gore H,
Reynolds RK, Soong SJ, Patridge EE, Roberts J, Podratz K, Shingleton HM,
A matched study of surgically treated stage Ib adenosquamous carcinoma an
adenocarcinoma of the uterine cervix

Int J Gynecol Cancer, 1993 Jul; 3(4): 245-249

Hirsch H.A., Käser O., Ikle F.A.

Atlas der Gynäkologischen Operationen einschließlich urologischer, proktologischer und
plastischer Eingriffe

5. neu bearbeitete Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1995

Höckel M., Horn L.C., Hentschel B., Höckel S., Naumann G.

Total mesometrial resection: High resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on
developmentally defined surgical anatomy

Int J Gynecol Cancer, 2003, Nov, Vol 13, Iss 6; 791-803

Höckel M.

Die Post-Wertheim Emanzipation und –Evolution der operativen Therapie des
Zervixkarzinoms,

Geburth u. Frauenheilk 2006; 66: 729-733

Hoffman M.S., Cardosi R.J., Roberts W.S., Fiorica J.V., Grendys E.C., Griffin D.

Accuracy of the pelvic examination in the assesement of patients with operable cervical
cancer

Am J Obstet Gynecol 2004 Apr; 190(4): 986-93

Hopkins M.P., Morley G.W.

Stage Ib squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival
J Obstet Gynecol, 1991 Jun; 164 (6 Pt 1): 1520-7

Horn LC., Fischer U, Bilek K

Histopathologische Prognosefaktoren beim primär operativ therapierten Zervixkarzinom
Zentralbl Gynäkol 2001; 123: 266-274

Iftner T.

Zervixkarzinom: Chancen und Risiken des Früherkennungsprogramms

Geburtsh. u. Frauenheilk., 2006; 66: 196-8

Ikenberg H.

Aktuelles in der Prävention des Zervix Karzinoms- Dünnschichtzytologie

Zentralbl Gynäkol 2006; 128

Käser O., Iklee F.A., Hirsch H.A.

Atlas der gynäkologischen Operationen unter Berücksichtigung gynäkologisch-urologischer Eingriffe. 3. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart 1973

Kaplan E.L., Meier P.

Nonparametric estimation from incomplete observation.

J Am Stat Assoc. 53(1958): 457-481

Katarzyna, Oellinger

Bildgebende Diagnostik beim invasiven Zervix Karzinom: MRT, CT und Ultraschall, Zentralbl Gynakol 2001; 123: 222-228

Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., Muderspach L.I., Chafe W.E., Suggs C.L., Walker J.L. Gersell D

Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation an adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma

N Engl J Med, 1999 Apr, 340(15): 1154-61

Kleine W., Rau K., Schwoerer D., Pfeiderer A.,

Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: acomparative study

Gynecol Oncol, 1989 Nov; 35(2): 145-9

Krafft W, Wagner F, Marzotko F, Cotte U, Behling H, Bruckmann D

Prognostic significance of lymph node metastases in operable cervix cancer of categories T1 and T2

Zentrabl Gynäkol, 1985; 107(17): 1041-9

Kümmel S, Thomas A, Jeschke S, Hauschild M, Sehoul J, Lichtenegger W, Blohmer J.U., Postoperative therapy modalities for cervical carcinoma

Anticancer Res; 2006 Mar-Apr; 26(2C): 1707-13

Lampe B., Stief C., Egger H., Raab H.R.

Lokal weit fortgeschrittene Tumoren im weiblichen Becken- exenterative Operation und Rekonstruktion

Dtsch Ärztebl 2004; 101: A 718–728 [Heft 11]

Lane D., Gray E.A., Mathur R.S., Mathur S.P.

Up-regulation of vascular endothelial growth factor-C by nicotine in cervical cancer cell lines Am J Reprod Immunol, 2005 Mar; 53(3): 153-8

Lerouge D., Touboul E., Lefranc J.P., Uzan S., Jannet D., Moureau-Zabotto L., Genestie C., Antoine M., Jamali M.

Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas of the uterine cervix stages Ib2,IIa and IIb with proximal parametrial invasion

Cancer radiother, 2004 Jun, 8(3): 168-77

Look K.Y., Brunetto V.L., Clarke-Pearson D.L., Averette H.E., Major F.J., Alvarez R.D., Homesley H.D., Zaino R.J.,

An analysis of cell type in patients with surgically staged stage Ib carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study

Gynecol Oncol, 1996 Dec; 63(3): 304-11

Mandelblatt J.S., Lawrence W.F., Womack S.M., Jacobson D., Yi B., Hwang Y.T., Gold K., Barter J., Shah K.
Benefits and costs of using HPC testing to screen for cervical cancer.
LAMA, 2002 May; 287(18): 2372-81

Marchetti I., Zavaglia K., Bertacca G., Aretini P., Matteoli B., Viacava P., Prato B., De Punzio C., Genazzani A.R., Bevilacqua G., Di Coscio G.
HPV testing and PAP test: role for a combined approach in a non-screened population
Int J Biol Markers, 2006 Jul-Spe; 21(3):149-56

Marnitz S, Köhler C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A
Uterus necrosis after radiochemotherapy in two patients with advanced cervical cancer
Strahlenther Onkol, 2006 Jan; 182(1): 45-51

Martin-Loeches M., Orti R.M., Aznar I., Asins E., Llixiona J.
Does FIGO clinical stage influence the survival of patients with early stages of uterine cervix carcinoma, International Federation of Gynaecology and Obstetrics,
Eur J Gynecol Oncol; 2002; 23(6): 501-4

McIntyre-Seltman K., Castle P.E., Guido R., Schiffman M., Wheeler C.M.
Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005 May; 14(5): 1165-70

Monk B., Wang J., Im S., Stock R., Peters W., Liu P., Barrett R., Berek J., Souhami L., Grigsby P., Gordon W., Alberts D.
Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group Trial
Gynecol Oncol 96 (2005): 721-728

Morris M, Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Stevens R.E., Rotman M., Gershenson D.M., Mutch D.G.
Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic radiation and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer
N Engl J Med, 1999 Apr; 340(15): 1137-43

Moyses H.M., Morrow C.P., Muderspach L.I., Roman L.D., Vasilev S.A., Petrovich Z., Groshen S.L., Klement V.
Residual disease in the uterus after preoperative radiotherapy and hysterectomy in stage Ib cervical carcinoma
Am J Clin Oncol, 1996 Oct; 19(5): 433-8

Ober K.G., Meinrenken H.
Gynäkologische Operationen in: Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre.
Hrsg. von N. Guleke, R. Zenker, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York 1964

Papp Z, Csapo Z, Mayer A, Hupuczi P
Wertheim-operation: 5-Year survival of 501 consecutive patients with cervical cancer
Orv Hetil, 2006 mar; 147(12): 537-45

Paterok E.M.
Erfolgreiche Behandlung des Gebärmutterhalskrebses durch Wertheim-Operation
Gyn Prax 1998; 87-100

Pecorelli S.

25th Annual Report on the Results of Treatment of Gynecological Cancer
Int J Gynecology and Obstetrics, Vol 83, Suppl 1, 2003

Peppercorn P.D., Jeyarajah A.R., Woolas R., Sheperd J.H., Oram D.H., Jacobs I.J.,
Armstrong P., Lowe D., Reznik R.H.

Role of MR imaging in the selection of patients with early cervical carcinoma for fertility-
preserving surgery: initial experience,
Radiology, 1999 Aug, 212(2): 395-9

Perez C.A., Grigsby P.W., Camel H.M., Galaktos A.E., Mutch D., Lockett M.A.

Irradiation alone or combined with surgery in stage Ib,IIa and IIb carcinoma of the uterine
cervix: update of a nonrandomized comparison
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995 Feb 15; 31(4): 703-16

Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P,
Gordon W, Aalberts DS

Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation
therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of
the cervix

J Clin Oncol, 2000 Apr; 18(8): 1606-13

Petru E., Kapp K., Reich O., Winter R.,

Maligne Tumoren der Cervix uteri

Praxisbuch Gynäkologische Onkologie, Hrsg. E. Petru, W. Jonat, D. Fink, O. Köchli,
Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 2005

Possover M., Krause N., Plaul K., Kuhne-Heid R., Schneider A.

Laparoskopische paraaortic and pelvic Lymphadenektomie: Experience with 150 Patients and
Review of the Literature,

Gynecol Oncol 71, 1998 Oct; 71(1): 19-28 Review

Possover M., Stober S., Plaul K., Schneider A.

Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical
hysterectomy type III

Gynecol Oncol, 2000 Nov; 79(2): 154-7

Reinartz G, Bartsch S, Willich N

Long-term follow-up results of irradiation alone or combined with surgery in stage I-IV
carcinoma of the uterine cervix

Zentralbl Gynäkol, 2000; 22(6): 318-23

Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Deppe G., Maiman M.A., Clarke-
Pearson D.L., Insalaco S.

Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical
cancer

N Engl J Med, 1999 Apr; 340(15): 1144-53

Rouzier R., Morice P., De Crevoisier R., Pomel C., Rey A., Bonnet K., Recoules-Arche A.,
Duvillard P., Lhomme C., Haie-Meder C., Castaigne D.

Survival in Cervix Cancer Patients Treated with radiotherapy followed by radical Surgery
Eur J Surg Oncol, 2005 May; 31(4): 424-33

Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson E.N.
Youth as a prognosis factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis
Gynecol Oncol, 1992 Feb; 44(2): 123-30

Rutledge T.L., Kamelle S.A., Tillmanns T.D., Gould N.S., Wright J.D., Cohn D.E., Herzog T.J., Rader J.S., Gold M.A., Johnson G.A., Walker J.L., Mannel R.S., McMeekin D.S.
A comparison of stages Ib1 and Ib2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference?
Gynecol Oncol, 2004 Oct; 95(1): 70-1

Saslow D., Runowicz C.D., Solomon D., Moscicki A.B., Smith R.A., Eyre H.J., Cohen C.,
American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of cervical neoplasia and
Cancer
J Low Gent Tract Dis., 2003 Apr; 7(2): 67-86

Schiffman M.H., Bauer H.M., Hoover R.N., Glass A.G., Cadell D.M., Rush B.B., Scott D.R., Sherman M.E., Kurman R.J., Wacholder S., et al.
Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia.
J Natl Cancer Inst, 1993 Jun; 85(12): 958-64

Schneider A., Dürst M., Kaufmann A.M.
HPV-Infektion und Zervixkarzinom – Epidemiologie, Nachweis und Immunologie
Zentralbl Gynäkol 2001; 123: 179-85

Schneider A., Hertel H.
Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer
Obstet Gynecol, 2004 Feb; 16(1): 11-8

Schneider A., Possover M
Neue Konzepte für Staging und Therapie des Gebärmutterhalskrebses durch endoskopische Operationsverfahren,
Zentralbl Gynäkol 2001; 123: 250-254

Shimada M, Kigawa J, Takahashi M, Minagawa Y., Okada M., Kanamori Y., Itamochi H., Oishi T., Iba T., Terakawa NN.
Stromal invasion of the cervix can be excluded from the criteria for using adjuvant radiotherapy following radical surgery for patients with cervical cancer
Gynecol Oncol, 2004 Jun; 93(3): 628-31

Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE
Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinoma of the cervix
Cancer, 1995 Nov 15, 76 (10 Suppl): 1948-55

Speck L.M., Tying S.K.
Vaccines for the prevention of the human papillomavirus infections
Skin Therapy Lett. 2006 Jul, 11(6): 1-3

Stefanescu B.I.
Adenocarcinoma of the uterine cervix – risk factors
Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2007 Jan-Mar; 111(1): 155-60

Tempfer C., Leodolter S., Kainz C.

Aktuelle Wertigkeit der HPV Testung in der klinischen Praxis
Geburtsh u. Frauenheilk 2002; 62: 543-9

Trattner M., Graf A.H., Lax S., Forstner R., Dandachi N., Haas J., Pickel H., Reich O.,
Staudach A., Winter R.

Prognostic factors in surgically treated stages Ib-IIb cervical carcinomas with special
emphasis on the importance of tumor volume
Gynecol Oncol, 2001 Jul; 82(1):11-6

Waggoner S.E., Wang X.

Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant and human papillomavirus-
transformed human cells
Gynecol Oncol, 1994 Oct; 55(1): 91-5

Werner-Wasik M, Schmid CH, Bornstein L, Ball H.G., Smith D.M., Madoc-Jones H
Prognostic factors for local and distant recurrence in stage I and II cervical carcinoma
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995 Jul ; 32(5): 1309-17

Wertheim M.S., Hakes T.B., Daghestani A.N., Nori D, Smith D.H., Lewis J.L.

A pilot study of adjuvant therapy at high risk of recurrence after radical hysterectomy and
pelvic lymphadenectomy
J Clin Oncol, 1985 Jul; 3(7): 912-6

Wheeler C.M., Hunt W.C., Schiffmann M, Catsle P.E.

Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer
J Infect Dis, 2006 Nov; 194(9): 1291-9

Winter R., Pickl H., Kapp K.

Präneoplasien und Neoplasien der Cervix Uteri, in: Spezielle Gynäkologische Onkologie,
Hrsg.; H.G. Bender, Urban und Fischer München, 2001, 341-345

Wright T.B., Ferenczy A., Kurman R.J.

Carcinoma and other tumors of the cervix – Adenocarcinoma
Blausteins Pathology of the female genital tract, 5th Edition, Ed R.J. Kurman, Springer
Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2002

Yessaian A., Magistris A., Burger R.A., Monk D.J.

Radical hysterektomie followed by tailored postoperative therapy in the treatment of stage
Ib2 cervical cancer,physibility and indications for adjuvant therapy
Gynecol Oncol 94(2004), 61-66

9. Danksagung

In diesem Sinne möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. J. Baltzer bedanken. Danke für den unermüdlichen Einsatz, die vielfältige Unterstützung und die richtungsweisenden Ratschläge, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen und vollendet werden können. Durch Ihren hohen persönlichen Einsatz trugen Sie Sorge, dass der Mut und der Ehrgeiz diese Arbeit zu vollenden nicht verloren ging.

Auch Prof. Dr. Friedrich möchte ich persönlich danken, da er die endgültige Betreuung der Arbeit nach der Emeritierung von Herrn Prof. Dr. Baltzer übernahm.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Löseke bedanken, die mir während ihrer Tätigkeit in der Frauenklinik den Einstieg in dieses Thema ermöglichte.

Ein großes Lob gebührt allen niedergelassenen Kollegen, die trotz begrenzter Zeit die Nachsorgebögen sehr umfangreich ausgefüllt haben.

Prof. Dr. Köpke, Direktor des Institutes für Medizinische Informatik und Biomathematik der Rheinisch-Westfälischen Universität Münster und seiner Mitarbeiterin Frau Dipl. Math. Ch. Sauerland, möchte ich sehr herzlich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung des umfangreichen Datenmaterials danken.

Darüber hinaus gebührt meiner gesamten Familie, meiner Frau, meinen Eltern, meinen Schwiegereltern und auch meinen Kindern und meinem Bruder besonderer Dank, da auch sie Entbehrungen hinnehmen mussten und mich allzeit emotional bestärkten.

10. Lebenslauf:



Björn Ingolf Friedrich
An der Rossmühle 35
47839 Krefeld
Geburtsdatum: 07.03.1972 in Detmold
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

8/78 – 2/80 Bodelschwingh – Grundschule Münster
2/80 – 6/82 Matthias Claudius Grundschule Münster – Handorf
2/80 – 6/85 Johann Conrad Schlaun Gymnasium Münster
8/85 – 6/91 Helmholtz Gymnasium Hilden
6/91 Abitur

Studium:

Seit 10/91 Studium der Humanmedizin an der Heinrich Heine Universität
Düsseldorf
8/95 ärztliche Vorprüfung
8/96 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
8/98 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
9/98 – 4/99 Tätigkeit als Vorpräparant im Zentrum für Anatomie
4/99 – 4/00 Praktisches Jahr im Klinikum Krefeld
5/00 Abschluß des Studiums mit Bestehen des 3. Abschnittes der ärztl. Prüfung

Famulaturen:

2/96 – 3/96 Allgemeinmedizin Praxis Dr. Bani, Velbert
3/97 – 4/97 Pädiatrie Praxis Dr. U. Oruz, Krefeld
9/97 – 10/97 Allgemein- und Viszeralchirurgie, Klinikum Krefeld, Prof. Dr. Verret
3/98 – 4/98 Allgemein- und Viszeralchirurgie und Ambulanz, Klinikum Krefeld
10/97 – 2/98 Tätigkeit als Vorpräparant im Anatomischen Institut der Uni-Düsseldorf
10/98 – 2/99 Tätigkeit als Vorpräparant im Anatomischen Institut der Uni-Düsseldorf

Ärztliche Tätigkeit:

7/00 – 1/02 Arzt im Praktikum (AiP)
Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie, Beatmung
und Schlafmedizin, Allergologie
Schmallenberg

1/02 - 7/02 Assistenzarzt i.o.g. Fachkrankenhaus

seit 7/02 Assistenzarzt im Krankenhaus Bethanien Moers

-12/02 Abteilung für Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin
Chefarzt Prof. Dr. D. Opherk

-12/03 Abteilung für Gastroenterologie, Stoffwechselerkrankungen, Onkologie
Chefarzt Dr. R. Götz

-12/04 Intensivstation unter Leitung Prof. Dr. Opherk

-9/05 Abteilung für Nephrologie und Hochdruckerkrankungen
Chefarzt Dr. W. Groß

-seit 9/05 Abteilung für Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlafmedizin und
Heimbeatmung
Chefarzt Dr. Th. Voshaar

seit 26.04.07 Facharzt für Innere Medizin

seit 19.06.08 Schwerpunkt Pneumologie