

Universitätsklinikum Ulm  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Leiter: Prof. Dr. med. W. Janni

---

Staging beim Zervixkarzinom – Vergleich von klinischer  
Untersuchung und bildgebenden Verfahren zur präoperativen  
Stadieneinteilung

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von  
Anna Patricia Marhöfer  
aus München

2018

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Katharina Hancke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fröba

Tag der Promotion: 15.02.2019

Für meine Großmutter

Hildegard Wolf

**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	II
1. Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Ätiologie .....	3
1.3 Invasives Karzinom .....	6
1.4 Zielsetzung.....	21
2. Material und Methoden.....	22
2.1 Patientinnen und Studienaufbau .....	22
2.2. Methodik .....	23
2.3. Statistische Methoden.....	24
3. Ergebnisse .....	25
3.1 Allgemeine Patientinnencharakteristika .....	25
3.2 Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien.....	29
3.3 Hauptanalyse: Schwellenwert $\leq$ IIA vs. $\geq$ IIB .....	34
3.4 Analyse weiterer Schwellenwerte.....	40
3.5 Analyse von 5 Stadiengruppen .....	42
4. Diskussion .....	46
4.1 Diskussion der Patientinnencharakteristika und Tumorstadien.....	46
4.2 Diskussion der Hauptanalyse im Gesamtkollektiv.....	47
4.3 Diskussion der Hauptanalyse in der Subgruppe .....	52
4.4 Diskussion weiterer Schwellenwerte .....	54
4.5 Diskussion der 5 Stadiengruppen .....	55
4.6 Stärken und Schwächen .....	58
4.7 Schlussfolgerung.....	59
5. Zusammenfassung.....	61
6. Literaturverzeichnis .....	63
Anhang.....	75
Danksagung .....	78
Lebenslauf.....	79

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BMI	Body Mass Index
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
ESGO	European Society of Gynecologic Oncology = Europäische Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique = Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde
HIV	Humaner Immundefizienzvirus
HPV	Humaner Papillomavirus
Lig.	Ligamentum
MRT	Magnetresonanztomographie
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung
STIKO	Ständige Impfkommision des Robert-Koch-Instituts
TMMR	Totale Mesometriale Resektion des Uterus
TNM	Tumor Nodus Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer = Internationale Vereinigung gegen Krebs
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie

Jährlich erkranken in Deutschland ca. 4.600 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Damit ist es hierzulande das zwölfthäufigste Karzinom der Frau und die dritthäufigste weibliche Genitalkrebserkrankungen [71]. Im weltweiten Vergleich ist die Anzahl betroffener Frauen sogar noch höher: hier stellt es die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau dar. Vor allem Entwicklungsländer weisen hohe Neuerkrankungsraten auf [23].

Interessant ist, dass sich große geographische Unterschiede in der Inzidenz des Zervixkarzinoms zeigen [77]. So bewegen sich die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten zwischen 1.6 (Ägypten) und 56.6 (Guinea) pro 100 000 Frauen und Jahr [1]. Deutschland reiht sich im europäischen Vergleich mit 9.3 Fällen pro 100 000 Frauen im Mittelfeld dieses Vergleiches ein [29, 71]. Siehe dazu Abbildung 1.

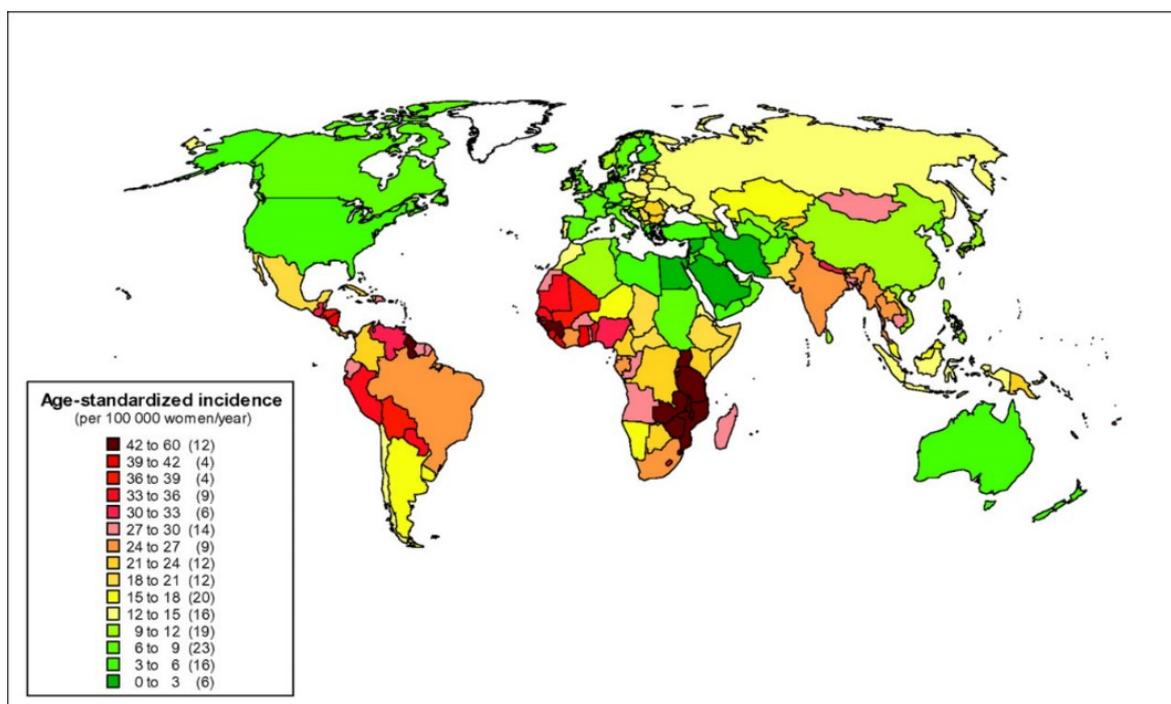
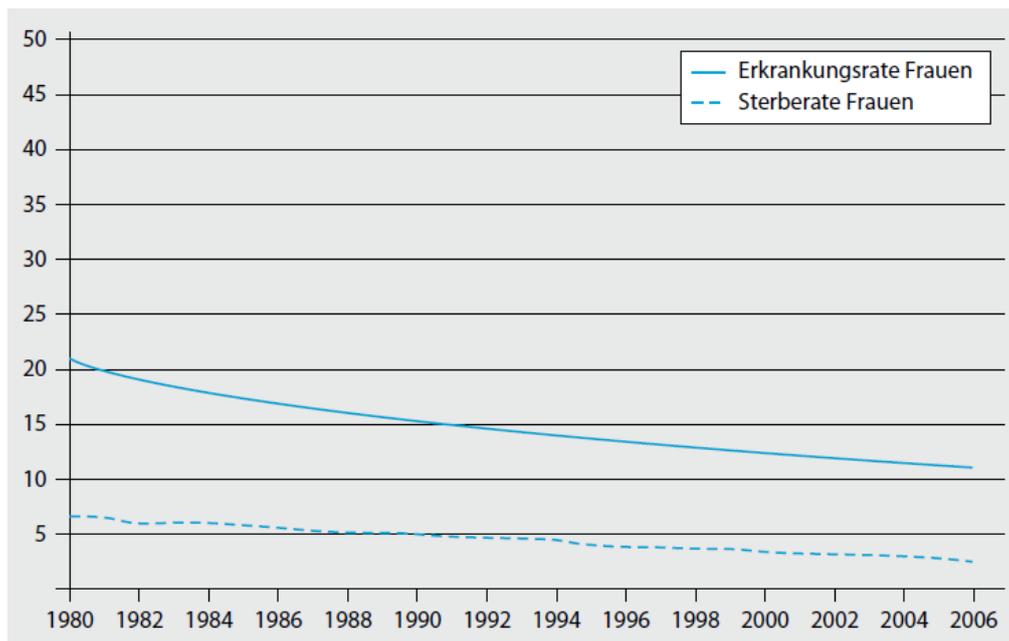


Abbildung 1: Geographische Verteilung der altersstandardisierten Inzidenz des Zervixkarzinoms im weltweiten Vergleich, Schätzung 2008 (pro 100 000 Frauen pro Jahr). Die Zahlen in Klammern in der Legende stehen für die Anzahl der Länder pro Inzidenzgruppe. Abbildung aus [1].

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei 53 Jahren, 16 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs bei Frauen allgemein. Das etwa doppelt so häufig vorkommende in-situ-Karzinom manifestiert sich durchschnittlich im Alter von 34 Jahren [71].

Sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität des Zervixkarzinoms sind in den letzten 40 Jahren in Deutschland deutlich rückläufig (siehe Abbildung 2). Laut Angaben des Robert Koch Instituts ist im Zeitraum zwischen 1980 und 2004 die Inzidenz um ca. 35% und die Prävalenz um ca. 40% gesunken. Die altersstandardisierte Mortalität ging um ca. 60 % zurück [70]. Im Jahr 2012 starben in Deutschland rund 1600 Frauen an einem Zervixkarzinom [71]. Weltweit waren es im selben Jahr 265.700 Frauen, die meisten davon in Entwicklungsländern [85].



**Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980-2006, Zervixkarzinom, Fälle pro 100.000.** Abbildung aus [77]

Nicht nur Inzidenz- und Mortalitätsraten unterliegen einem Wandel, auch die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen des Zervixkarzinoms hat sich verändert. Während die Inzidenz des häufiger vorkommenden Plattenepithelkarzinoms im Laufe der letzten Jahrzehnte stetig abnahm, stieg die Inzidenz des Adenokarzinoms deutlich an. Momentan macht das Adenokarzinom 20% aller Zervixkarzinome aus, in den 1970er Jahren waren es hingegen nur 5-10% [89].

## 1.2 Ätiologie

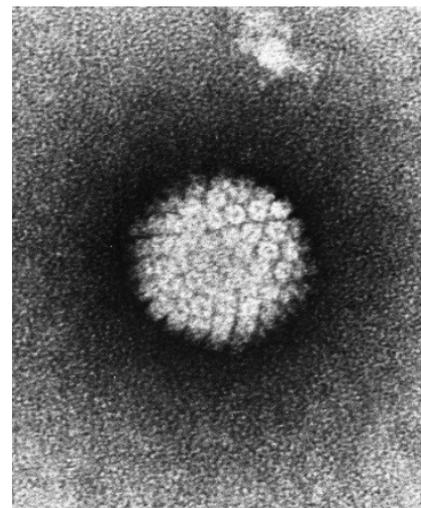
### 1.2.1 Risikofaktoren

Der Virologe Harald zur Hausen (Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2008) entdeckte in den späten 1970er bis frühen 1980er Jahren die genitale Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) als ursächlich für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [33]. Nach heutigem Kenntnisstand stellt die HPV-Infektion den Hauptrisikofaktor und eine notwendige Voraussetzung für die spätere Entwicklung eines Zervixkarzinoms dar [87]. Als zusätzliche Risikofaktoren werden betrachtet: Rauchen, frühe Kohabitarche, hohe Parität (mehr als 5 Schwangerschaften), Infektion mit anderen sexuell übertragbaren Erregern als Zeichen einer Immunschwäche (vor allem HIV, Chlamydia trachomatis und Herpes simplex Typ 2), langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva (länger als 5 Jahre) und Immunschwäche bedingt durch andere Ursachen [7, 13, 72]. Auch genetische Faktoren haben Einfluss auf die Tumorentstehung [95].

Die Ätiologie des Zervixkarzinoms ist also multifaktoriell und unterliegt in den meisten Fällen einer Kombination aus Infektion mit HPV und zusätzlichen Co-Faktoren [7].

### 1.2.2 Humane Papillomaviren (HPV)

In 99.7% aller Zervixkarzinome weltweit lassen sich humane Papillomaviren (HPV) nachweisen [87]. Sie bilden eine Gruppe in der Familie der Papillomaviridae und sind kleine, unbekapselte Viren mit zirkulärer Doppelstrang-DNA (siehe Abbildung 3). HPV sind epitheliotrop, befallen also bevorzugt Epithelzellen der Haut und Schleimhäute [4, 65]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind über 100 verschiedene humane Papillomavirusarten bekannt. Etwa die Hälfte davon befallen den Genitaltrakt, andere Virustypen sind mit oropharyngealen, anderen anogenitalen Karzinomen oder Hauttumoren vergesellschaftet [53].



**Abbildung 3 :**  
Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Humanen Papillomavirus. Abbildung aus [43]

Die Prävalenz von HPV-Infektionen wird global im Durchschnitt auf 11.7 % geschätzt, mit den höchsten Werten im Afrika südlich der Sahara, Osteuropa und Lateinamerika [12]. Damit stellt sie die weltweit häufigste sexuell übertragbare Infektion dar [73]. In der Mehrheit der Fälle handelt es sich jedoch um transiente Infektionen, die bei gesunden jungen Frauen im Durchschnitt ein bis zwei Jahre andauern [77].

Phylogenetisch und epidemiologisch können die humanen Papillomaviren entsprechend ihres onkogenen Potentials eingeteilt werden. Zu den sogenannten Hochrisiko- oder High-Risk-Typen zählen HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 [10]. Von besonderer Bedeutung sind HPV 16 und 18, da sie für den Großteil der Zervixkarzinome verantwortlich sind. Außerdem gibt es sogenannte Niedrigrisiko-HPV-Typen, die vor allem anogenitale Warzen und niedriggradige Dysplasien verursachen. Dazu zählen unter anderem HPV 6, 11, 42, 43 und 44 [13].

Stark vereinfacht verläuft die Karzinogenese in vier Schritten: Infektion mit HPV, Persistenz der Infektion, Entwicklung von Präkanzerosen (sog. Zervikale Intraepitheliale Neoplasie = CIN) und Invasion der zervikalen Zellen [14]. Die Infektion erfolgt hauptsächlich über Haut- und sexuellen Kontakt. Durch Mikroläsionen im Epithel gelangt das HPV von der Hautoberfläche in die Basalzellschicht, die für die Proliferation des geschichteten Epithels zuständig ist. Dort kommt es durch Manipulierung des Zellzyklus zur Immortalisierung der Wirtszellen und zur Anhäufung von Mutationen, die über den Zwischenschritt der dysplastischen Präkanzerose letztendlich zum Karzinom führen [13].

### **1.2.3 Impfung**

Zur Primärprävention des Zervixkarzinoms und seinen Vorstufen stehen seit dem Jahr 2006 zwei Impfstoffe zur Verfügung: das tetravalente Gardasil® (gegen HPV 6, 11, 16 und 18) und das bivalente Cervarix® (gegen HPV 16 und 18). Seit 2016 gibt es einen weiteren nonavalenten Impfstoff, Gardasil® 9 (gegen HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) [67]. Von der Ständigen Impfkommision des Robert-Koch-Instituts (STIKO) empfohlen wird die Impfung aller 9- bis 17 jährigen Mädchen [68]. Für die Impfung von Jungen spricht die STIKO im Gegensatz zur deutschen Leitliniengruppe derzeit keine Empfehlung aus [31]. Jedoch zeigen u.a. australische

Studien, dass diese Maßnahme im Sinne einer Herdenimmunität sinnvoll sein kann [16] [69]. Die Impfquote der weiblichen Zielpopulation in Deutschland liegt bisher noch unter 50% [66].

#### **1.2.4 CIN-Läsionen**

Der Begriff Zervikale Intraepitheliale Neoplasie (CIN) beschreibt eine nicht-invasive plattenepitheliale Vorläuferläsion. Die Vorstufe des glandulären Zervixkarzinoms wird dagegen als Adenocarcinoma in situ bezeichnet. Beide beschränken sich definitionsgemäß auf das Epithel, die Basalmembran wird nicht überschritten. Zur histologischen Beschreibung kommt in Deutschland die WHO-Klassifikation zur Anwendung, für die korrespondierenden zytologischen Befunde wird die Münchner Nomenklatur III verwendet [19]. Gemäß WHO-Klassifikation werden die CIN in aufsteigender Entartungstendenz in drei Grade eingeteilt:

CIN 1 = leichte Dysplasie (entsprechend Münchner Nomenklatur Gruppe IID1, siehe Tabelle 1)

CIN 2 = mäßige Dysplasie (entsprechend Münchner Nomenklatur Gruppe IID2, siehe Tabelle 1)

CIN 3 = schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ (entsprechend Münchner Nomenklatur Gruppe IVa, siehe Tabelle 1) [30].

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine CIN unbehandelt zurückbildet, wird in der Literatur mit 60% für CIN 1, 43% für CIN 2 und 32% für CIN 3 angegeben [56].

#### **1.2.5 Therapie präinvasiver Läsionen**

Während bei den CIN 1- und CIN 2-Läsionen aufgrund der hohen Regressionsneigung abwartend vorgegangen wird, sollten CIN3-Läsionen immer exzidiert werden. Ziel ist es stets, das pathologisch veränderte Gewebe in toto zu entfernen, unter größtmöglicher Schonung des gesunden Gewebes. Das in Deutschland gängige und von der Leitlinienkommission empfohlene Verfahren ist die Konisation mittels Elektroschlinge unter kolposkopischer Sicht, bei der ein Gewebekonus um dem Zervikalkanal entfernt wird. Besteht der Verdacht einer intrazervikalen Ausdehnung der Läsion, wird die zusätzliche Durchführung einer

Zervix-Kürettage empfohlen, auch um mögliche Adenokarzinome sicher zu diagnostizieren [45].

## **1.3 Invasives Karzinom**

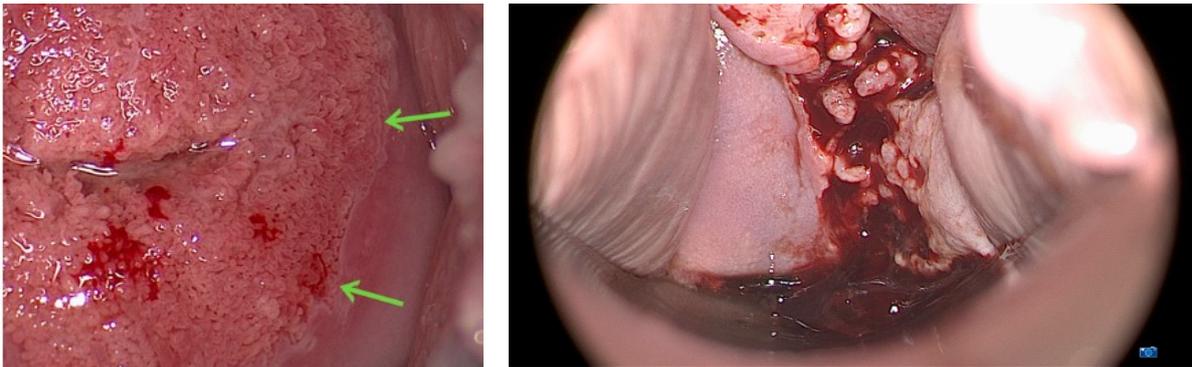
### **1.3.1 Primäre Diagnostik**

Im Vergleich zu anderen Krebsarten erzielt die Früherkennung in Form von Screening beim Zervixkarzinom den größten Effekt [1]. Gemäß Krebsfrüherkennungsrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses umfasst die Früherkennungsuntersuchung in Deutschland neben Anamnese und klinischer Untersuchung unter anderem den sogenannten Pap-Abstrich [27]. Bei dieser Abstrichmethode werden Zellen von der Oberfläche der Portio und dem Zervikalkanal gewonnen, anschließend auf einem Objektträger fixiert, nach Papanicolaou angefärbt, zytologisch beurteilt und gemäß der Münchener Nomenklatur III klassifiziert (siehe Tabelle 1) [77]. Zudem steht für das Screening der sogenannte HPV-Test zur Verfügung, der dem Nachweis und der Differenzierung einer Hochrisiko- oder Niedrigrisiko-HPV-Infektion dient. In den USA wird er bereits zur Abklärung von grenzwertigen zytologischen Befunden genutzt [74]. Eine aktuelle Änderung des Screenings durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sieht in Zukunft auch deutschlandweit vor, dass die HPV Untersuchung fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung bei Frauen ab 35 Jahren wird, kombiniert mit einer zytologischen Untersuchung [28].

Tabelle 1: Münchener Nomenklatur III der Zervixzytologie, nach [30]

Gruppe	Definition
<b>0</b>	<b>Unzureichendes Material</b>
<b>I</b>	<b>Unauffällige und unverdächtige Befunde</b>
<b>II</b>	<b>Befunde mit eingeschränkt protektivem Wert</b>
II-p	Plattenepithelzellen mit geringradigen Kernveränderungen als bei CIN 1, auch mit koilozytärem Zytoplasma/Parakanzerose
II-g	Zervikale Drüsenzellen mit Anomalien, die über das Spektrum reaktiver Veränderungen hinausreichen
II-e	Endometriumzellen bei Frauen > 40. Lebensjahr in der zweiten Zyklushälfte
<b>III</b>	<b>Unklare bzw. zweifelhafte Befunde</b>
III-p	CIN 2/3/Plattenepithelkarzinom nicht auszuschließen
III-g	Ausgeprägte Atypien des Drüsenepithels, Adenocarcinoma in situ/invasives Adenokarzinom nicht auszuschließen
III-e	Abnorme endometriale Zellen (insbesondere postmenopausal)
III-x	Zweifelhafte Drüsenzellen ungewissen Ursprungs
IIID	Dysplasie-Befunde mit größerer Regressionsneigung
IIID1	Zellbild einer leichten Dysplasie analog CIN 1
IIID2	Zellbild einer mäßigen Dysplasie analog CIN 2
<b>IV</b>	<b>Unmittelbare Vorstadien des Zervixkarzinoms</b>
IVa-p	Zellbild einer schweren Dysplasie/eines Carcinoma in situ analog CIN 3
IVa-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ
IVb-p	Zellbild einer CIN 3, Invasion nicht auszuschließen
IVb-g	Zellbild eines Adenocarcinoma in situ, Invasion nicht auszuschließen
<b>V</b>	<b>Malignome</b>
V-p	Plattenepithelkarzinom
V-g	Endozervikales Adenokarzinom
V-e	Endometriales Adenokarzinom
V-x	Andere Malignome, auch unklaren Ursprungs

Bei Vorliegen eines auffälligen zytologischen Befundes erfolgt im Anschluss eine Differentialkolposkopie, gegebenenfalls mit Biopsie zur histologischen Abklärung [77]. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Prädilektionsstelle für dysplastische Veränderungen zwischen kongenitaler und adulter Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze, der sogenannten Transformationszone [41]. Beispielhafte Kolposkopie-Befunde zeigen Abbildung 4 und Abbildung 5.



**Abbildung 4 (links):** Kolposkopiebefund einer adoleszenten Frau mit normaler Transformationszone. Die grünen Pfeile zeigen auf die Plattenepithel-Zylinderepithel-Grenze; [75], S.42

**Abbildung 5 (rechts):** Malignitätssuspekter Kolposkopiebefund einer 37-Jährigen: die Oberfläche ist unregelmäßig und von Ulzerationen aufgebrochen, außerdem atypische Gefäße und Blutung; [75], S.61  
Beide Abbildungen mit freundlicher Genehmigung von Endo-Press® GmbH, Tuttlingen.

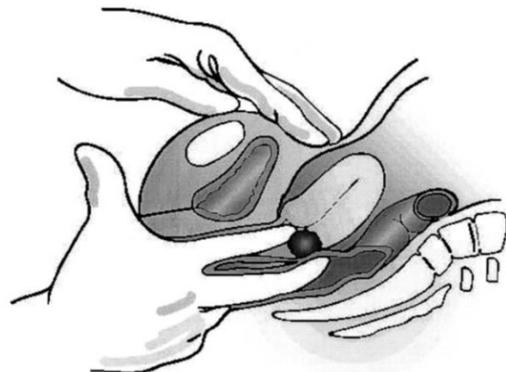
## 1.3.2 Staging

### 1.3.2.1 Klinische Untersuchung

Grundlage der Stadieneinteilung der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) ist die klinische Untersuchung. Damit bleibt das Zervixkarzinom die letzte Tumorentität, die klinisch klassifiziert wird [60].

Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Größe des Tumors und die Ausdehnung im

kleinen Becken insbesondere in Richtung der Parametrien einzuschätzen. Sie sollte von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt werden, und falls im Wachzustand nicht möglich, unter Narkose geschehen [6]. In Steinschnittlagerung erfolgt zunächst die Inspektion des äußeren und, mittels Spekulum-Einstellung, des inneren Genitales. Hier kann in manchen Fällen schon makroskopisch



**Abbildung 6:** Bimanuelle rektovaginale Untersuchung im sagittalen Schnitt. Die dunkel dargestellte Tumormasse wird zwischen den Fingerkuppen von Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand ertastet. Abbildung aus [35]

Tumorgewebe sichtbar sein. Auch wässriger, eitriger oder blutiger Ausfluss ist möglich [44]. Anschließend erfolgt die Palpation, sowohl bimanuell vaginal als auch rektovaginal (siehe Abbildung 6). Mit je einem vaginal und rektal einliegenden Finger einer Hand werden zunächst Vagina und Beckenboden getastet. Danach wird mit der zweiten Hand zusätzlich von der Bauchdecke her palpirt. Bimanuell wird so die Größe, Lage, Form und Mobilität von Uteruskorpus und Portio beurteilt [39]. Zusätzlich werden die Parametrien, sowie die Tumorausdehnung beurteilt, insbesondere auf die Frage hin einer möglichen Infiltration in die Beckenwand [44]. Als Parametrien bezeichnet man die Bindegewebsstrukturen, die von der seitlichen Beckenwand zum Uterus ziehen und unter anderem das Ligamentum (Lig.) cardinale, Lig. vesicouterinum, Lig. teres uteri und Lig. sacrouterinum beinhalten [76]. Sind sie von Tumorgewebe infiltriert, tasten sich die Parametrien derb und sind weniger mobil [44]. Eine Infiltration der Vagina dagegen kann als Obliteration des Scheidengewölbes oder als verdicktes, unregelmäßiges rektovaginales Septum imponieren [44]. Ein Befall der Beckenwand ist wahrscheinlich, wenn der Tumor palpatorisch nicht von der Beckenwand abgrenzbar ist und der Uterus immobil wirkt [58]. Mithilfe der Klassifikationskriterien der FIGO (siehe Tabelle 5, S. 18) wird dem klinischen Befund anschließend ein FIGO-Stadium zugeordnet. Bei zweifelhafter Stadienzuordnung wird dem niedrigeren Stadium Vorrang gegeben [64].

Neben der Tastuntersuchung zählt die FIGO Klassifikation auch Kolposkopie, Biopsie, Zystoskopie, Rektosigmoidoskopie, Röntgen-Thorax und Urographie zu den möglichen Bestandteilen der klinischen Untersuchung. Die Durchführung dieser Zusatzuntersuchungen ist jedoch fakultativ und orientiert sich am palpatorisch erhobenen Befund beziehungsweise an der Symptomatik. In jedem Fall sinnvoll ist die Nierensonographie zum Ausschluss einer Hydronephrose und damit eines höhergradigen Tumorstadiums [46].

Vorteile der klinischen Untersuchung bestehen im geringen finanziellen, technischen und zeitlichen Aufwand, der besonders in ressourcenarmen Ländern zum Tragen kommt [8]. Nachteilig wirkt sich dagegen die Inter- und Intraobserver-Variabilität aus, die vom Erfahrungsgrad des Untersuchers abhängig ist [32]. Manche Autoren weisen zudem auf die Einschränkungen der klinischen Untersuchung bei der Größenbeurteilung endozervikal wachsender Tumoren und der Beurteilung der Parametrien hin [6]. Außerdem können prognostisch relevante

Parameter, wie Befall von Nachbarorganen oder Lymphknoten durch die Tastuntersuchung nicht erfasst werden [2].

### 1.3.2.2 MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das mithilfe von starken Magnetfeldern Schnittbilder des menschlichen Körpers generiert. Elektromagnetische Wellen im Radiofrequenzbereich erzeugen beim Aufprall auf Wasserstoffkerne im Gewebe ein Signal, welches detektiert und mithilfe eines Computers zu einem zweidimensionalen Schnittbild verarbeitet wird [20]. Bei den MRT-Aufnahmen unterscheidet man eine sog. T1- und eine T2-Gewichtung, die das Gewebe je nach Beschaffenheit hyperintens (heller als Umgebung) oder hypointens (dunkler als Umgebung) zur Darstellung bringen. Diese Unterschiede der Signalintensität verschiedenartiger Gewebe macht man sich bei der Tumordiagnostik zunutze [55].

Technische Details zur Durchführung der MRT-Untersuchung zum Staging von Zervixkarzinom-Patientinnen stellt das Protokoll der „European Society of Urogenital Radiology“ in Tabelle 2 dar.

Abbildung 7 und Abbildung 8 auf der Folgeseite zeigen einen Beispielbefund.

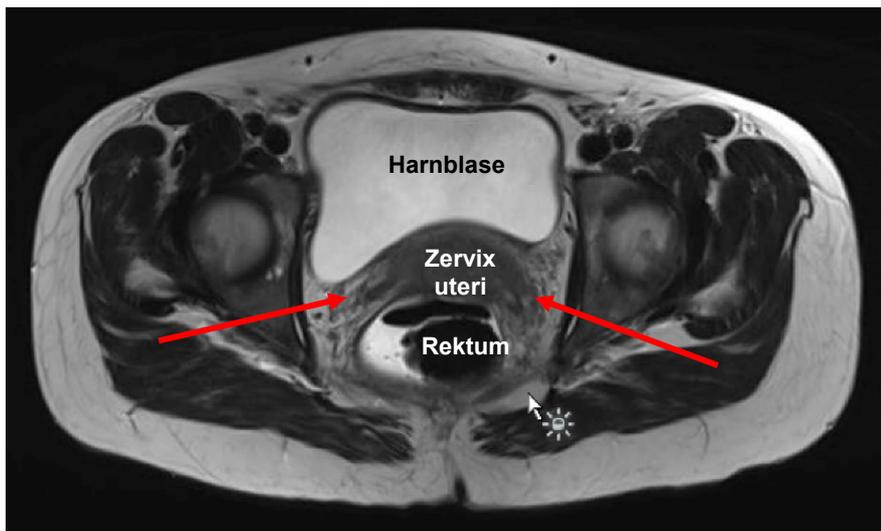
**Tabelle 2: Magnetresonanztomographie-Protokoll der „European Society of Urogenital Radiology“ zum Staging des Zervixkarzinoms, nach [2]**

<b>Sequenzen</b>	Axiale T2w-Sequenz, ohne Fettsuppression: Becken und Abdomen (Nierenhilus): 5mm / 0.5 (Becken), 6mm/1mm (Abdomen); Matrix >400x400
	Sagittale T2w-Sequenz, ohne Fettsuppression: Becken 5mm / 0.5 (Becken); Matrix > 400x400
	Koronar-schräge T2w-Sequenz, senkrecht zur Zervix, geringe Schichtdicke (4mm /0.4 mm); Matrix > 400x400
<b>Optional</b>	<p>Nüchternheit, Antiperistaltika-Gabe intravenös, vaginale/rektale Füllung mit Ultraschallgel</p> <p>Im Fall von kleinen Läsionen, die in T2w-Sequenzen schlecht darstellbar sind, sowie nach Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 sagittale 3D T1w dynamische Sequenzen nach Gadoliniumchelate-Injektion: eine Nativaufnahme und 4 Post-Kontrastmittel-Aufnahmen</li> <li>- DWI-Sequenzen</li> </ul>

Von speziellem Interesse bei der Befundung der MRT-Aufnahmen sind die im Folgenden beschriebenen stadienbestimmenden Parameter. Tumorgröße und Wachstumsverhalten (infiltrativ, exophytisch, endozervikal) können in sagittalen und axialen T2w-Sequenzen besonders gut beurteilt werden. Das Zervixkarzinom imponiert hier hyperintens. Um die Ausdehnung des Tumors und die Infiltrationstiefe ins zervikale Stroma (hypointens) zu messen, eignen sich sagittale und senkrecht zum Zervikalkanal gewinkelte, transversale T2w-Sequenzen. Von besonderer Bedeutung bei der Befunderhebung ist die Beurteilung der Parametrien. Ihre Infiltration kann sich in T2w-Sequenzen als unregelmäßig konturierte, hyperintense Unterbrechung des hypointensen Zervixanschnitts darstellen. Ähnlich imponiert ein Tumoreinbruch in Blase oder Rektum. Analog werden die knöchernen und muskuläre Beckenwand auf Infiltration beurteilt. Auch eine Hydronephrose oder gestaute Ureteren sind im MRT meist gut beurteilbar [47].

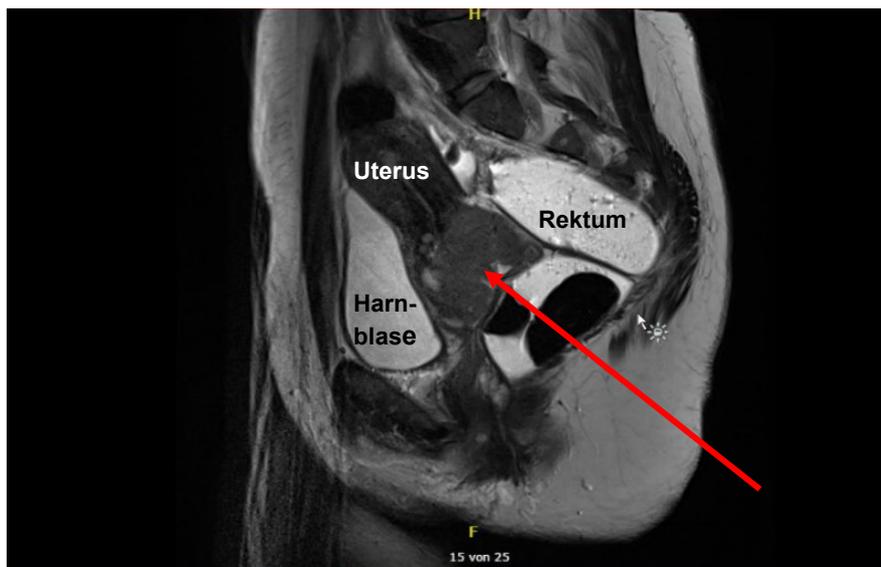
Bei der Beurteilung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten gelten insbesondere vergrößerte (>1 cm), runde, unregelmäßig berandete oder inhomogene Lymphknoten als malignitätssuspekt. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass der Befall von paraaortalen Lymphknoten als Fernmetastasierung gewertet wird und somit eine Einstufung ins Stadium IVB nach sich zieht [47].

Vorteile der MRT sind ein der Computertomographie (CT) überlegener Weichteilkontrast sowie Kosteneffektivität, da sie viele Zusatzuntersuchungen überflüssig macht [25]. Durch seine hohe Aussagekraft in Bezug auf Primärtumorgroße und parametran, vesikale und rektale Infiltration stellt die MRT für viele Autoren die erste Wahl beim lokalen Staging des Zervixkarzinoms dar [2, 5].



**Abbildung 7: Axiale Magnetresonanztomographie-Sequenz einer Patientin mit Zervixkarzinom. Die roten Pfeile zeigen auf das Karzinom.**

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Peter Widschwendter, Universitätsfrauenklinik Ulm



**Abbildung 8: Sagittale Magnetresonanztomographie-Sequenz einer Patientin mit Zervixkarzinom. Der rote Pfeil zeigt auf das Karzinom mit Infiltration in die umgebenden Parametrien.**

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Peter Widschwendter, Universitätsfrauenklinik Ulm

### 1.3.2.3 CT

Die Computertomographie (CT) ist ein Schnittbildverfahren, dessen Bilderzeugung auf Röntgenstrahlung beruht und welches einen überlagerungsfreien Querschnitt der Organe darstellt. Dazu wird computergestützt die Röntgenabsorption jedes detektierten Volumenelements (=Voxel) errechnet und daraus ein Bild generiert. Das Ausmaß der Abschwächung der Röntgenstrahlen durch die unterschiedlich absorbierenden Gewebe wird in Hounsfield-Einheiten (HE) angegeben und im Bild mithilfe von Graustufen sichtbar gemacht [55]. Aus den so gewonnenen Rohdaten können verschiedene Schnittebenen rekonstruiert werden. Für die Evaluation von Raumforderungen der Zervix sind vor allem sagittale und koronare Schnitte von Bedeutung [78]. Die technischen Details der CT-Aufnahmen, die beim Staging des Zervixkarzinoms zur Anwendung kommen, sind in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3: Computertomographie-Protokoll für Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie (Multidetektor-Computertomographie = MDCT) zum Staging beim Zervixkarzinom**, nach Pannu et al. [59] und Prasad et al. [62]

<b>Kontrastmittel</b>	750-1000 ml wasserlösliches Kontrastmittel per oral und 120 ml nichtionisches Kontrastmittel intravenös (Flussrate 2 ml/s) → Beginn der CT-Aufnahmen 50 s nach Applikation des intravenösen Kontrastmittels
<b>Bildausschnitt</b>	Diaphragma bis Symphyse, von kaudal nach kranial (Ziel: Abbildung der Zervix im Moment maximaler vaskulärer Kontrastmittelanreicherung)
<b>Sonstige Details</b>	Schichtdicke 2.5mm, Tischvorschub 12.5 mm pro Rotation, Rekonstruktion von 3-5 mm Schichten alle 3-5mm, Röhrenspannung 120 Kilovolt (kV), Rotationszeit 160 Milliampere-Sekunden (mAs)

Die Befundung der CT-Untersuchung konzentriert sich insbesondere auf folgende Aspekte: Primärtumormasse, mögliche Infiltration von Parametrien, Beckenwand, Blase und Rektum, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen [59]. Der Primärtumor stellt sich im CT-Bild entweder hypodens (dunkler) oder isodens (gleiche Graustufe) zum umgebenden Gewebe dar, was eine eindeutige Erkennung erschwert. In kontrastierten sagittalen und koronaren Aufnahmen kann die Invasion des Myometriums und die vaginalen Ausbreitung des Tumors evaluiert werden. Spezifische CT-graphische Zeichen einer Infiltration der Parametrien sind die tumoröse Ummauerung der Ureteren mit eventueller Hydronephrose sowie parametrane Weichteilmassen. Eine Infiltration der Beckenwand ist wahrscheinlich,

wenn die Distanz zum Tumor weniger als 3mm beträgt. Auch eine heterogene Binnenstruktur der Muskulatur (Musculus piriformis und Musculus obturatorius internus) oder lytische Läsionen der Beckenknochen können auf eine Ausdehnung des Tumors zur Beckenwand hindeuten. Anzeichen für eine Infiltration von Blase oder Rektum sind die Unterbrechung der paravesikalen bzw. pararektalen Fettschicht, noduläre Wandverdickung, intraluminale Raumforderungen und Fistelbildung zur Zervix. Diese sind besonders in axialer und sagittaler Ebene sichtbar. Für die Beurteilung der Lymphknoten gilt ein Durchmesser von  $> 7\text{mm}$  bei Lymphknoten entlang der Arteria (A.) iliaca interna,  $> 9\text{mm}$  bei Lymphknoten entlang der A. iliaca communis und  $> 10\text{mm}$  bei Lymphknoten entlang der A. iliaca externa als suspekt. Ein Beispielbefund zeigt Abbildung 9. Fernmetastasen präsentieren sich morphologisch unterschiedlich und manifestieren sich häufig in Leber, Knochen und Lunge. Letzteres erfordert ein zusätzliches CT-Thorax [59].

Vorteile der CT-Untersuchung im Vergleich zur MRT umfassen die kürzere Aufnahmezeit, das seltener Auftreten von Bewegungsartefakten und die geringere Anzahl an Kontraindikationen [58]. Von Nachteil ist der häufig beschriebene, schlechte Weichteilkontrast [83], die unbefriedigende Visualisierung von Primärtumor und Parametriainfiltration [58] und die Strahlenbelastung [11]. Trotzdem stellt die CT in Entwicklungsländern, wo die Prävalenz des Zervixkarzinoms am höchsten ist, die Methode der Wahl dar, da es leichter verfügbar und kostengünstiger ist [62].

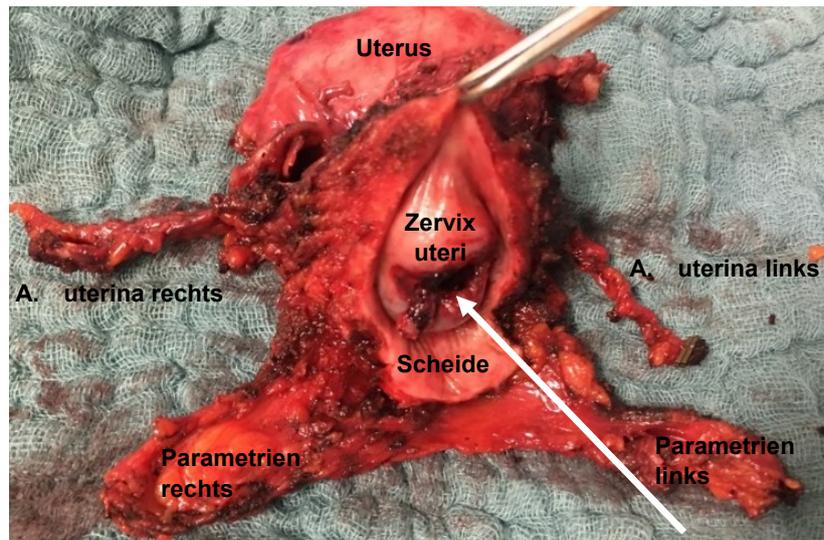


**Abbildung 9: Axiales Computertomographie-Bild einer Patientin mit Zervixkarzinom. Der rote Pfeil zeigt auf einen pathologischen Lymphknoten iliakal rechts.**

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Peter Widschwendter, Universitätsfrauenklinik Ulm

### 1.3.3 Histopathologische Untersuchung

Nach erfolgter operativer Therapie kommt es zur histopathologischen Untersuchung des Operationspräparates. Zunächst wird das eingesandte Material makroskopisch begutachtet (siehe Abbildung 10). Hierbei werden Gewicht und Größe des Uterus ermittelt und anhängende Strukturen und morphologischen Charakteristika beschrieben. Auch Anzahl, Größe und Entnahmelokalisation der operativ entfernten Lymphknoten werden erfasst [36].



**Abbildung 10: Operationspräparat einer radikalen Hysterektomie bei Zervixkarzinom. Der weiße Pfeil zeigt auf den Tumorkrater nach Konisation.**

Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. Peter Widschwendter, Universitätsfrauenklinik Ulm

Nach Paraffineinbettung und Zuschnitt der repräsentativen Gewebeproben (aus Tumor, Endo- und Myometrium, Ekto- und Endozervix, Resektionsrändern von Scheidenmanschette und Parametrien, Lymphknoten in toto) erfolgt die mikroskopische Befunderhebung [36]. Inhaltliche Standards des histopathologischen Befundes, wie sie vom Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) empfohlen werden, zeigt Tabelle 4.

**Tabelle 4: Empfohlene Angaben im pathologischen Befundbericht zur radikalen Hysterektomie, nach [46]**

Histologischer Tumortyp nach WHO (World Health Organization)
Grading
Nachweis/Fehlen von Lymph- oder Veneneinbrüchen (L- und V-Status)
Nachweis/Fehlen von Perineuralscheideninfiltraten (Pn-Status)
Staging (TNM) (bei konisierten Patientinnen unter Berücksichtigung des Konisationsbefundes)
Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2
dreidimensionale Tumorgöße in cm (ab pT1b1)
minimaler Abstand zu den Resektionsrändern
R-Klassifikation (UICC)

Die Tumortypisierung erfolgt nach dem Klassifikationssystem der WHO. Anhand des Ursprungsgewebes unterscheidet man Plattenepithelkarzinome (verhornend, nicht-verhornend, verrukös), Adenokarzinome (endometrioid, klarzellig, adenoidzystisch etc.) und andere Karzinome, wie z.B. adenosquamöse, neuroendokrine oder undifferenzierte Karzinome [3]. Auch das Grading, also der Differenzierungsgrad des Tumors, wird gemäß WHO-Klassifikation angegeben: GX (nicht beurteilbar), G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert), G3 (schlecht differenziert) und G4 (undifferenziert) [92].

Zum Staging, der Stadieneinteilung des Karzinoms, wird die neueste Fassung der sogenannten TNM-Klassifikation herangezogen. Durch ein vor die Tumorformel gestelltes „p“ wird verdeutlicht, dass es sich um Ergebnisse pathologischer Untersuchungen handelt. pT steht dabei für die Größe des Primärtumors, pN für die regionären, also pelvinen Lymphknoten und pM für die Fernmetastasen [90]. Eine Gegenüberstellung von TNM- und FIGO-Stadien zeigt Tabelle 5.

Neben dem TNM-Stadium werden zusätzliche histomorphologische Risikofaktoren am Operationspräparat evaluiert. Diese sind in Tabelle 4 aufgelistet. Lymphgefäßeinbruch liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb von endothel ausgekleideten Spalträumen zu finden sind. Er wird mit L1 kodiert. Blutgefäßeinbruch (V1) ist über die intraluminale Lokalisation von Tumorzellen definiert [36]. Eine Infiltration des Perineuriums wird mit Pn1 angegeben. Die R-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) gibt an, ob nach der Operation noch residuales Tumorgewebe im Körper der Patientin verblieben ist. Um dies zu beurteilen, werden die Resektionsränder des Präparates untersucht und bei

mikroskopischem Nachweis von Tumorzellen mit R1, bei makroskopischem Nachweis mit R2 beurteilt [37, 91]. Die zusätzliche Nennung des FIGO-Stadiums zum TNM-Stadium ist im pathologischen Befundbericht optional [46]. Wie jedoch aus Tabelle 5 hervorgeht, entsprechen sich TNM- und FIGO-Klassifikation weitestgehend, sodass das korrespondierende FIGO-Stadium problemlos aus einem TNM-Befund übersetzt werden kann.

### 1.3.4 FIGO-Klassifikation

**Tabelle 5: FIGO-(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Klassifikation des Zervixkarzinoms (in der aktuellen Version von 2009) in Gegenüberstellung mit der gültigen TNM-(Tumor Nodus Metastase)-Klassifikation, nach [37]**

FIGO	TNM	Beschreibung
<b>T - Tumorstadium</b>		
	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
I	T1	Tumor begrenzt auf die Zervix
IA	T1a	Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7 mm oder weniger
IA1	T1a1	Gemessene Stromainvasion von 3 mm oder weniger in die Tiefe und 7 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
IA2	T1a2	Gemessene Stromainvasion von mehr als 3 mm, aber nicht mehr als 5 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7 mm oder weniger
IB	T1b	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion >T1a2/IA2
IB1	T1b1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
IB2	T1b2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion >4,0 cm in größter Ausdehnung
II	T2	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
IIA	T2a	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
IIA1	T2a1	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion von 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
IIA2	T2a2	Klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion von >4,0 cm in größter Ausdehnung
IIB	T2b	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
III	T3	Tumor breitet sich zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
IIIA	T3a	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
IIIB	T3b	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine stumme Niere
IVA	T4	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
<b>N – Regionäre Lymphknoten</b>		
NX		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M - Fernmetastasen</b>		
M0		Keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen

### 1.3.5 Therapie

Um für die jeweilige Patientin möglichst wenig, aber an das Tumorstadium adaptierte Therapie zu planen, ist ein präoperativ exakt diagnostiziertes FIGO-Stadium essentiell. Die zentralen Behandlungsoptionen sind Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie, wobei eine unimodale Therapie angestrebt wird. Dies bedeutet, dass vor einer Therapieentscheidung möglichst umfangreich Informationen zu generieren sind, die eine exakte Risikostratifizierung ermöglichen. Je nach präoperativem Risikoprofil sollte ein operatives Staging und/oder eine interventionelle Abklärung erfolgen. Anerkannte Risikofaktoren für ein Rezidiv sind Lymphknotenmetastasen (N1), Parametrieninfiltration und Nachweis von Tumorzellen in den Resektionsrändern (R1) (hohes Risiko) sowie Lymphgefäßeinbruch (L1), tiefe Stromainvasion und die Tumorgröße (moderates Risiko) [82]. Sind präoperativ bereits mehr als drei Risikofaktoren bekannt (z.B. L1, V1, G3), ist von einer primär operativen Therapie abzusehen und eine Radiochemotherapie zu empfehlen [46, 50].

Ohne auf die jeweiligen Therapieoptionen in den einzelnen Tumorstadien detailliert einzugehen, sei auf die unterschiedlichen Therapiestrategien in den Stadien  $\leq$  IIA (ohne Parametrienbefall) im Vergleich zu den Stadien  $\geq$  IIB (mit Parametrienbefall) hingewiesen. In den FIGO-Stadien  $\leq$  IIA empfiehlt die deutsche Leitlinie die primär operative Therapie im Sinne einer radikalen Hysterektomie nach Wertheim mit pelviner Lymphknotenentfernung. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen ( $\geq$  FIGO  $\geq$  IIB) sieht sie die Radiochemotherapie mit Brachytherapie indiziert [46]. Andere internationale Autoren beschreiben, dass operative Maßnahmen ab dem Stadium IIB keinen Überlebensvorteil bieten [8]. Leider liegen aktuell keine Daten vor, die prospektiv eine operative Therapie mit der Radiochemotherapie bei fortgeschrittenen Stadien verglichen haben. Die Therapieempfehlungen beruhen somit auf retrospektiven Untersuchungen mit entsprechender Unsicherheit. Letztlich muss in jedem Einzelfall die beste Therapiestrategie mit der Patientin unter Aufklärung der Vor- und Nachteile besprochen werden.

Standardverfahren der operativen Therapie ist die radikale Hysterektomie, die sich aus der Methode Ernst Wertheims (1902) entwickelte [49]. Sie wird kombiniert mit einer beidseitigen pelvinen Lymphadenektomie [50]. Diese erfolgt klassischerweise im Sinne einer radikalen systematischen Lymphonodektomie, bei der zunächst

jegliche Lymphknoten und Fettgewebe im Bereich der Beckengefäße entfernt werden. Stellt sich in der darauf folgenden histologischen Schnellschnittuntersuchung ein Befall dieser pelvinen Lymphknoten heraus, schließt sich eine paraaortale Lymphonodektomie bis zur linken Nierenvene an [46]. Weniger radikal ist die Sentinelmethode, die eine potentielle Option mit hoher Detektionsrate für kleine frühinvasive Karzinome ohne Risikofaktoren darstellt [50].

Alternativ zur radikalen Hysterektomie hat sich mit der totalen mesometrialen Resektion (TMMR) ein weiteres Operationsverfahren etabliert. Basierend auf den Untersuchungen von Höckel und Fritsch, orientiert sich diese Technik in ihrer Radikalität an den entwicklungsbedingten anatomischen Grenzen des Uterus [34]. In frühen Tumorstadien (IA1, L0) und bei Kinderwunsch stellen Konisation und Trachelektomie ein fertilitätserhaltendes Verfahren dar. Auf eine komplette Hysterektomie kann hier nach Evaluation der Risikofaktoren verzichtet werden [50].

Die Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms kann neoadjuvant, primär oder adjuvant erfolgen. Bestrahlung und Chemotherapie finden dabei simultan statt, da dieses Verfahren bisher den größten Behandlungserfolg zeigte [88]. Die Möglichkeiten der Bestrahlung gliedern sich in perkutane Radiatio und Brachytherapie, wobei sich das Bestrahlungsfeld nach der anatomischen Lage des Lymphknotenbefalls richtet [46]. Nach Möglichkeit sollte das perkutane Verfahren (Dosis ca. 45 Gray) mit der Brachytherapie (Dosis ca. 80-90 Gray) kombiniert werden [22]. Als Chemotherapeutikum der Wahl wird in Deutschland Cisplatin im Sinne eines Radiosensitizers empfohlen [46]. Andere Therapieprotokolle kombinieren Cisplatin mit einem zweiten Chemotherapeutikum z.B. Bleomycin oder Etoposid [88].

### **1.3.6 Prognose**

Die Prognose des Zervixkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Dies lässt sich unter anderem auf die Einführung der Krebsfrüherkennungsuntersuchung zurückführen. Eine Studie, die die Überlebensdaten von über 15000 deutschen Patientinnen mit Zervixkarzinom untersuchte, gibt das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben mit 64.7% an [15].

Neben dem Alter spielen Faktoren wie Tumorstadium, histologischer Subtyp, Residualtumor-, Lymphknoten- und Fernmetastasen-Status eine große Rolle. Was den histologischen Tumortypus betrifft, so scheint das Adenokarzinom eine schlechtere Prognose im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom zu haben [80]. Prognostisch noch ungünstiger ist das seltene aber sehr aggressive neuroendokrine Zervixkarzinom [17]. Auch konnten bereits einige Biomarker identifiziert werden, deren Vorkommen im Tumorgewebe mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Ein Beispiel hierfür ist das Upregulated Gene 4 (URG4) [94].

#### **1.4 Zielsetzung**

Die Stadieneinteilung nach FIGO bildet die wichtigste Grundlage der Therapieentscheidung beim Zervixkarzinom. Die Genauigkeit des präoperativ eingesetzten Staging-Verfahrens ist daher therapeutisch und prognostisch in hohem Maße bedeutsam. Das FIGO-Komitee sieht trotz großer technischer Entwicklungen auch in ihrer jüngsten Version keinen standardmäßigen Einsatz von Schnittbildverfahren zur Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms vor, sondern empfiehlt weiterhin die manuelle Erhebung der Tumorausdehnung als Instrument der Wahl [61]. In den westlichen Ländern werden dennoch die MRT und CT zusätzlich zur Palpation als bildgebende Verfahren zum Staging angewandt. Dies allerdings mit zum Teil sehr widersprüchlichen Angaben zur Genauigkeit der Vorhersage des korrekten Tumorstadiums [38, 84].

Zielsetzung der vorliegenden Doktorarbeit war es daher, retrospektiv anhand des eigenen Patientinnenkollektivs der Universitätsfrauenklinik Ulm die klinische Untersuchung mit den bildgebenden Verfahren MRT und CT im Rahmen der präoperativen Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms zu vergleichen und herauszufinden, welches dieser Verfahren am geeignetsten zur Bestimmung des korrekten Tumorstadiums ist.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientinnen und Studienaufbau

In die Studie eingeschlossen wurden 206 Patientinnen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2012 an der Universitätsfrauenklinik Ulm ein Zervixkarzinom diagnostiziert wurde und die operiert wurden (n=342). Einschlusskriterium waren die Operationsmethoden klassische radikale Hysterektomie nach Wertheim, totale mesometriale Resektion und einfache Hysterektomie, zudem das vollständige Vorliegen eines präoperativen klinischen Befundes sowie eines postoperativen histopathologischen Befundes. Zu den Ausschlusskriterien zählten primäre Bestrahlung, primäre Chemo- oder Radiochemotherapie, das Vorliegen von Zweitkarzinomen oder Fernmetastasen (exklusive paraaortale Metastasen) sowie Fälle mit unvollständigen Befunden (z.B. bei extern durchgeführter Diagnostik oder Operation).

Durchgeführt wurde die Studie im Sinne einer retrospektiven Analyse des genannten Patientinnenkollektivs. Die Zustimmung der Ethikkommission war unter der Nummer 133/16 beantragt und bewilligt worden.

Alle erforderlichen Berichte, wie OP-, Befund- und Tumorkonferenz-Berichte wurden mithilfe des Patientenverwaltungsprogramms *SAP-ISH* (Version 6.17 SP 18) mit dem Modul *Industry Solution Hospital* des ERP-Systems (=Enterprise Resource Planning) der Firma SAP (ERP 6.0; SAP-Basis 7.40 SP 15) erfasst und die Fälle auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Anschließend wurden die für die Studie relevanten Daten aus den Berichten extrahiert und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Folgende Parameter wurden tabellarisch erfasst: Diagnosedatum, Körpergewicht, Körpergröße, adjuvante Therapie (Radiotherapie perkutan oder Brachytherapie, Chemotherapie), Anzahl der entfernten und befallenen pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknoten, histologischer Subtyp, Grading (Differenzierungsgrad des Karzinoms), R-Status (Tumorfreiheit der Resektionsränder), L-Status (Lymphgefäßinvasion), V-Status (Blutgefäßinvasion), histologisches FIGO-Stadium (abgeleitet vom angegebenen TNM-Stadium (T= Tumorgröße, N=Lymphknoten, M= Fernmetastasen) siehe Tabelle 5), klinisches FIGO-Stadium, FIGO-Stadium laut CT-Befund und FIGO-Stadium laut MRT-Befund. In solchen Fällen, in denen dem radiologischen Befundbericht kein

konkretes FIGO-Stadium zu entnehmen war, wurde den Textangaben nachträglich ein Stadium gemäß der in Tabelle 5 aufgeführten Klassifikation zugeordnet.

## 2.2. Methodik

Die den Befundberichten zugrunde liegenden diagnostischen Verfahren klinische Untersuchung, MRT und CT wurden bereits in der Einleitung ausführlich besprochen. Hier sollen nun die methodischen Rahmenbedingungen, die speziell für die vorliegende Erhebung zutrafen, genannt werden.

Die Festlegung des FIGO-Stadiums im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde von erfahrenen Gynäkoonkologen der Universitätsfrauenklinik Ulm durchgeführt. Dieselben Gynäkologen waren auch für die Operationen zuständig. Die Ergebnisse der klinischen Einteilung standen in der Regel vor der Durchführung der bildgebenden Diagnostik fest und waren den Radiologen zugänglich.

Die bildgebende Diagnostik erfolgte in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie in Ulm (Standort Michelsberg). Für die Computertomographie (CT) wurden sukzessiv folgende Geräte verwendet: das 2-Zeilen-Modell *TWIN RTS* der Firma Philips (Beginn der Erhebung bis 26.07.2006) und der 16-Zeilen-Computertomograph (CT) *Brilliance CT 16 Slice* der Firma Philips (ab 26.07.2006 bis Ende der Erhebung). Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde mit Geräten der Firma Siemens Healthcare durchgeführt: mit dem Modell *MAGNETOM Vision*, Feldstärke 1,5 Tesla (01.01.2000 bis 27.02.2006), gefolgt vom *MAGNETOM Avanto*, Feldstärke 1,5 Tesla (23.03.2006 bis 25.05.2010) und dem *MAGNETOM Skyra 3T*, Feldstärke 3 Tesla (25.05.2010 bis Ende der Erhebung).

Die histopathologische Aufarbeitung und Befundung wurde von erfahrenen Mitarbeitern des pathologischen Instituts der Universitätsklinik Ulm durchgeführt und richtete sich nach den in Abschnitt 1.3.3 genannten Standards und Klassifikationen. Beim Ergebnis der histopathologischen Untersuchung handelte es sich um das endgültige Tumorstadium, das für diese Studie den Goldstandard darstellte.

### 2.3. Statistische Methoden

Die beschreibende Statistik erfolgte anhand von Häufigkeitstabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten für kategoriale Daten sowie anhand von Medianen und Bereichen für die nicht normalverteilten (Shapiro-Wilk Test, alle  $p < 0.05$ ) metrischen Daten zu Alter, Gewicht (kg), Größe (cm) und Body Mass Index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) sowie zur Anzahl untersuchter und befallener Lymphknoten. Die prädiktive Wertigkeit von klinischen, MRT und CT-Untersuchungen wurde anhand der diagnostischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert beschrieben und analysiert. Zudem wurden die Anteile richtig klassifizierter Patientinnen, sowie die Anteile der Patientinnen, deren Stadium zu niedrig (unterschätzt) bzw. zu hoch (überschätzt) diagnostiziert wurde, angegeben. Im Fall von Vierfeldertafeln bei der Benutzung von Schwellenwerten erfolgten diese Angaben als Prozentwerte bezogen auf alle in die jeweilige Analyse eingegangene Patientinnen. Im Fall von Auswertungen mit mehreren Stadien bzw. Stadiengruppen erfolgten diese Angaben (Stadium bzw. Stadiengruppe richtig klassifiziert, unterschätzt, überschätzt) als Prozentwerte bezogen auf alle Patientinnen, die ein histopathologisch gesichertes Zervixkarzinom dieses Stadiums bzw. dieser Stadiengruppe aufwiesen. Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 24 benutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Patientinnencharakteristika

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien fanden 206 der insgesamt 342 vorausgewählten Patientinnen Eingang in die Studie. Alle (n=206) wurden präoperativ klinisch untersucht und erhielten postoperativ eine histopathologische Untersuchung des entnommenen Gewebes. 57 Patientinnen (27.7%) wurden zudem präoperativ mittels CT, 26 (12.6%) mittels MRT und 61 Patientinnen (29.6%) mittels CT und MRT untersucht. Zur Evaluation der Genauigkeit der diagnostischen Methoden diente vergleichend der jeweilige histopathologische Befund als Referenz.

Das Alter des Patientinnenkollektivs lag im Median bei 45 Jahren (Bereich: 23-89 Jahre). Das Gewicht betrug im Median 67.0 kg (Bereich: 35-145) und die Größe im Median 165.0 cm (Bereich: 149-183). Der Body Mass Index (BMI) konnte für 192 Patientinnen berechnet werden und lag im Median bei 24.4 kg/m<sup>2</sup> (Bereich: 15.1-50.8). Insgesamt waren 52.1% der Patientinnen normalgewichtig und mehr als 40% übergewichtig (BMI 25.0 – 29.9 kg/m<sup>2</sup>) oder adipös (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

Im Rahmen der systematischen Lymphonodektomie wurden bei 193 Patientinnen (93.7%) pelvine Lymphknoten entfernt (zu 13 Patientinnen lagen bezüglich der pelvinen Lymphknoten keine Informationen vor). Im Median wurden 34 Lymphknoten exzidiert (Bereich: 1-69 Lymphknoten). Bei 69 (35.8%) Patientinnen wurden im Median 2 (Bereich: 1-18) metastatisch befallene Lymphknoten festgestellt. 64.2% der Patientinnen (n=124) hatten unauffällige Lymphknoten.

Paraaortale Lymphknoten wurden bei 66 Patientinnen entfernt (32.0%). Bei 127 Patientinnen (61.7%) fand keine paraaortale Lymphonodektomie statt. Zu 13 Patientinnen (6.3%) lagen diesbezüglich keine Informationen vor. Im Median wurden bei den 66 Patientinnen mit paraaortaler Lymphonodektomie 4 paraaortale Lymphknoten exzidiert (Bereich: 1-24 Lymphknoten). Bei 58 Patientinnen (87.9%) zeigten sich keine paraaortalen Lymphknotenmetastasen; bei den 8 Patientinnen (12.1%) mit paraaortalen Lymphknotenmetastasen wurden im Median 3.5 befallene Lymphknoten (Bereich: 1-14 befallene Lymphknoten) festgestellt.

Eine adjuvante Therapie erhielten 50% (n=103) der Patientinnen in Form einer Chemotherapie. 43.7% (n=90) erhielten keine Chemotherapie und zu 6.3% der

Patientinnen (n=13) lagen keine Informationen bezüglich einer Chemotherapie vor. Einer Bestrahlung unterzogen sich insgesamt 109 Patientinnen (52.9%). 84 Patientinnen (40.8%) wurden nicht bestrahlt und in 13 Fällen (6.3%) fehlen entsprechende Angaben. Von den 109 bestrahlten Patientinnen erhielten 4 (3.7%) eine reine Brachytherapie, 75 (68.8%) eine reine perkutane Radiatio und 30 (27.5%) eine Kombination aus beiden Verfahren. Zusätzlich zur Radiotherapie wurden 97 Patientinnen (89.0%) mit Chemotherapeutika im Sinne einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt.

Histologisch zeigte sich bei der Mehrheit der Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom, in einem Viertel der Fälle ein Adeno- oder ein anderes Karzinom. Der Differenzierungsgrad des Tumors wurde in über 90% der Fälle als G2 oder G3, also mäßig bis schlecht differenziert, eingestuft. Die Resektionsränder der Präparate waren bei einem Großteil der Patientinnen tumorfrei. Die Blutgefäße stellten sich nur in wenigen Fällen von Tumorzellen infiltriert dar, wohingegen die Lymphgefäße in mehr als der Hälfte der Fälle befallen waren. Genauere Angaben zu den histologischen Eigenschaften sind Tabelle 6 zu entnehmen. Vergleichend sind in Tabelle 7 die Charakteristika der MRT- und CT-Subkollektive abgebildet.

**Tabelle 6: Allgemeine und histologische Charakteristika aller Patientinnen mit Zervixkarzinom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: G1= gut differenziert, G2= mäßig differenziert, G3= schlecht differenziert, G4= nicht differenziert, R0= kein Residualtumor, R1= Residualtumor nachgewiesen, L0= keine Lymphgefäßinvasion, L1= Lymphgefäßinvasion nachgewiesen, V0= keine Gefäßinvasion, V1= Gefäßinvasion nachgewiesen

	Median	Bereich
<b>Allgemeine Charakteristika</b>		
Alter (Jahre)	45.0	23-89
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4	15.1-50.8
	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tumortyp</b>		
Plattenepithelkarzinom	153	74.3%
Adenokarzinom	31	15.0%
andere	22	10.7%
Gesamt	206	100.0%
<b>Grading</b>		
G1	10	4.9%
G2	88	42.7%
G3	98	47.6%
G4	4	1.9%
Gesamt	200	97.1%
Fehlende Angaben	6	2.9%
<b>Resektionsränder</b>		
R0	183	88.8%
R1	15	7.3%
Gesamt	198	96.1%
Fehlende Angaben	8	3.9%
<b>Lymphgefäßinvasion</b>		
L0	90	43.7%
L1	116	56.3%
Gesamt	206	100.0%
<b>Blutgefäßinvasion</b>		
V0	180	87.4%
V1	25	12.1%
Gesamt	205	99.5%
Fehlende Angaben	1	0.5%

**Tabelle 7: Allgemeine und histologische Charakteristika des MRT-(Magnetresonanztomographie)- bzw. CT-(Computertomographie)-Subkollektivs (n=87 bzw. n=118, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**  
 Legende: G1= gut differenziert, G2= mäßig differenziert, G3= schlecht differenziert, G4= nicht differenziert, R0= kein Residualtumor, R1= Residualtumor nachgewiesen, L0= keine Lymphgefäßinvasion, L1= Lymphgefäßinvasion nachgewiesen, V0= keine Gefäßinvasion, V1= Gefäßinvasion nachgewiesen

	MRT		CT	
	Median	Bereich	Median	Bereich
<b>Allgemeine Charakteristika</b>				
Alter (Jahre)	46.0	23-72	47.0	23-89
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.0	16.2-42.5	24.5	15.1-50.8
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tumortyp</b>				
Plattenepithelkarzinom	65	74.7%	87	73.7%
Adenokarzinom	13	14.9%	18	15.3%
andere	9	10.3%	13	11.0%
Gesamt	87	100.0%	118	100.0%
<b>Grading</b>				
G1	2	2.3%	2	1.7%
G2	35	40.2%	53	44.9%
G3	48	55.2%	53	44.9%
G4	2	2.3%	4	3.4%
Gesamt	87	100.0%	112	94.9%
Fehlende Angaben	0	0.0%	6	5.1%
<b>Resektionsränder</b>				
R0	79	90.8%	106	89.8%
R1	6	6.9%	9	7.6%
Gesamt	85	97.7%	115	97.5%
Fehlende Angaben	2	2.3%	3	2.5%
<b>Lymphgefäßinvasion</b>				
L0	34	39.1%	49	41.5%
L1	53	60.9%	69	58.5%
Gesamt	87	100.0%	118	100.0%
<b>Blutgefäßinvasion</b>				
V0	74	85.1%	97	82.2%
V1	12	13.8%	21	17.8%
Gesamt	86	98.9%	118	100.0%
Fehlende Angaben	1	1.1%	0	0.0%

## 3.2 Häufigkeitsverteilung der Tumorstadien

### 3.2.1 Klinische Untersuchung

Anhand der klinischen Untersuchung wurden 74.8% (n=154) der Fälle als FIGO-Stadium  $\leq$  IIA klassifiziert, 25.2% (n=52) als Stadium  $\geq$  IIB. Die Stadien IB1 (45.6%, n=94) und IIB (22.3%, n=46) wurden am häufigsten diagnostiziert. Stadium IIIA (0.5%), IIIB und IVB (je 0.0%) wurden am seltensten diagnostiziert. Die Häufigkeiten der einzelnen Stadien können Tabelle 8 entnommen werden.

**Tabelle 8: Verteilung der klinisch festgestellten FIGO-(Fédération de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien im Patientinnenkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**  
Legende: IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IVA = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
<b>IA1</b>	14	6.8%
<b>IA2</b>	4	1.9%
<b>IB1</b>	94	45.6%
<b>IB2</b>	23	11.2%
<b>IIA1</b>	15	7.3%
<b>IIA2</b>	4	1.9%
<b>IIB</b>	46	22.3%
<b>IIIA</b>	1	0.5%
<b>IIIB</b>	0	0.0%
<b>IVA</b>	5	2.4%
<b>IVB</b>	0	0%
<b>Gesamt</b>	206	100.0%

### 3.2.2 MRT

Zu insgesamt 87 Patientinnen (42.2% des Gesamtkollektivs) lagen MRT-Befunde vor. 28.6% der Patientinnen (n=59) wurde darin ein Stadium  $\leq$  IIA zugeteilt, 12.1% (n=25) ein Stadium  $\geq$  IIB. 1.5% der Fälle (n=3) erwiesen sich als nicht beurteilbar. Das Stadium IB1 wurde 12.6% (n=26) der Patientinnen zugewiesen, das Stadium IIB 7.3% (n=15). Nur jeweils ein Fall wurde mit FIGO-Stadium IA2, IIIA und IIIB beurteilt (je 0.5%). Keine Patientin wurde per MRT als Stadium IA1 oder IVB klassifiziert. Zu 119 Patientinnen (57.8%) lagen keine Angaben bezüglich

Diagnostik mittels MRT vor. Für detailliertere Informationen zu den Häufigkeitsverteilungen sei auf Tabelle 9 verwiesen.

**Tabelle 9: Verteilung der per Magnetresonanztomographie festgestellten FIGO-(Fédération de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien im Patientinnenkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
<b>Nicht beurteilbar</b>	3	1.5%
<b>IA1</b>	0	0.0%
<b>IA2</b>	1	0.5%
<b>IB1</b>	26	12.6%
<b>IB2</b>	14	6.8%
<b>IIA1</b>	6	2.9%
<b>IIA2</b>	12	5.8%
<b>IIB</b>	15	7.3%
<b>IIIA</b>	1	0.5%
<b>IIIB</b>	1	0.5%
<b>IVA</b>	8	3.9%
<b>IVB</b>	0	0.0%
<b>Gesamt</b>	87	42.2%
Fehlende Angaben	119	57.8%

### 3.2.3 CT

Zu 118 Patientinnen lagen CT-Befunde vor, entsprechend 57.3% des Gesamtkollektivs. Hierbei zeigte sich in 35.9% der Fälle (n=74) ein FIGO-Stadium  $\leq$  IIA, in 13.1% der Fälle (n=27) ein Stadium  $\geq$  IIB. 17 CT-Serien (8.3%) waren von den Radiologen nicht beurteilbar. Am häufigsten wurden die Stadien IB1 und IB2 diagnostiziert (jeweils 12.1%, n=25), siehe dazu Tabelle 10. Für 42.7% (n=88) der Patientinnen lagen keine CT-Befunde vor.

**Tabelle 10: Verteilung der per Computertomographie festgestellten FIGO-(Fédération de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien im Patientinnenkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**  
 Legende: IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIB, IVA, IVB = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>
<b>Nicht beurteilbar</b>	17	8.3%
<b>IA1</b>	3	1.5%
<b>IA2</b>	1	0.5%
<b>IB1</b>	25	12.1%
<b>IB2</b>	25	12.1%
<b>IIA1</b>	2	1.0%
<b>IIA2</b>	18	8.7%
<b>IIB</b>	14	6.8%
<b>IIIA</b>	0	0.0%
<b>IIIB</b>	2	1.0%
<b>IVA</b>	10	4.9%
<b>IVB</b>	1	0.5%
<b>Gesamt</b>	118	57.3%
Fehlende Angaben	88	42.7%

### 3.2.4 Histopathologische Untersuchung

Die Auswertung der histopathologischen Befunde ergab, dass bei 64.6% der Patientinnen (n=133) ein FIGO-Stadium  $\leq$  IIA diagnostiziert worden war, bei 35.4% (n=73) ein Stadium  $\geq$  IIB. In aufgeschlüsselter Form betrachtet, machten die Stadien IB1 und IIB mit jeweils 32% (n=66) die größten Anteile aus, während das Stadium IIIB mit 0.5% (n=1) deutlich seltener war und das Stadium IIIA gar nicht vorkam (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 11: Verteilung der postoperativ festgestellten FIGO-(Fédération de Gynécologie et d'Obstétrique)-Stadien (Histopathologie) im Patientinnenkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIB, IVA, IVB = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

	<b>Absolute Häufigkeit (n)</b>	<b>Relative Häufigkeit (%)</b>				
<b>IA1</b>	15	7.3%	<b>IA1/IA2</b>	n=22	<b>≤ IIA</b>	n=133 64.6%
<b>IA2</b>	7	3.4%		10.7%		
<b>IB1</b>	66	32.0%	<b>IB1/IB2</b>	n=97		
<b>IB2</b>	31	15.0%		47.1%		
<b>IIA1</b>	6	2.9%	<b>IIA1/IIA2</b>	n=14		
<b>IIA2</b>	8	3.9%		6.8%		
<b>IIB</b>	66	32.0%	<b>IIB</b>	n=66 32.0%	<b>≥ IIB</b>	n=73 35.4%
<b>IIIA</b>	0	0.0%	<b>III/IV</b>	n=7 3.4%		
<b>IIIB</b>	1	0.5%				
<b>IVA</b>	4	1.9%				
<b>IVB</b>	2	1.0%				
<b>Gesamt</b>	206	100.0%	<b>Gesamt</b>	n=206 100.0%	<b>Gesamt</b>	n=206 100%



### 3.3 Hauptanalyse: Schwellenwert $\leq$ IIA vs. $\geq$ IIB

Neben der deskriptiven Statistik wurden Analysen zum Vergleich der Staging-Verfahren untereinander durchgeführt. Die Hauptanalyse betrifft die Untersuchung der Grenze zwischen den Stadien kleiner oder gleich IIA und größer oder gleich IIB.

#### 3.3.1 Hauptanalyse im Gesamtkollektiv (n=206)

##### 3.3.1.1 Vergleich von klinischer und histopathologischer Untersuchung

Vergleicht man die Ergebnisse der Klassifizierung in den Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB, die basierend auf der klinischen Untersuchung entstanden, mit jenen der Pathologie, stellt man fest, dass bei 73.3% (n=151) der 206 Patientinnen das korrekte Stadium diagnostiziert wurde. 35 Patientinnen wurden klinisch richtigerweise als FIGO  $\geq$  IIB diagnostiziert, bei insgesamt 73 histologisch bestätigten Fällen dieser Kategorie (siehe Tabelle 13). Daraus berechnet sich eine Sensitivität von 47.9%. Die Spezifität der Palpation betrug 87.2%; dies bei einer Zahl von klinisch  $\leq$  IIA Eingestuften von 116 und einer tatsächlichen Zahl von 133. Der positive Vorhersagewert belief sich auf 67.3%. Der negative Vorhersagewert betrug 75.3%. Unterschätzt wurden 38 Patientinnen (18.4%), überschätzt wurden 17 (8.3%).

**Tabelle 13: Vergleich von klinischer und postoperativ histopathologischer Stadieneinteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**  
 Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB, vgl. Tabelle 5

		FIGO histopathologisch			Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
FIGO klinisch	$\leq$ IIA	n	116	38	154
		%	56.3%	18.4%	74.8%
	$\geq$ IIB	n	17	35	52
		%	8.3%	17.0%	25.2%
Gesamt		n	133	73	206
		%	64.6%	35.4%	100%

### 3.3.1.2 Vergleich von MRT und histopathologischer Untersuchung

Die MRT kam in 87 Fällen zum Einsatz. Die Bildserien von 3 Patientinnen konnten nicht beurteilt werden, darunter 2 Fälle, die histopathologisch einem Stadium  $\leq$  IIA entsprachen und 1 Fall, der histopathologisch einem Stadium  $\geq$  IIB entsprach.

Am Schwellenwert  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB lag der Anteil korrekt klassifizierter Patientinnen bei 56.0% (n=47) von insgesamt 84 beurteilbaren Fällen. Mithilfe der MRT wurden 14 Patientinnen korrekterweise einem Stadium  $\geq$  IIB zugeteilt, 40 Patientinnen befanden sich laut postoperativem Befund tatsächlich in diesem Stadium. Die daraus berechnete Sensitivität betrug 35.0%. Deutlich höher lag die Spezifität mit 75%: Bei 33 Patientinnen war durch die MRT-Untersuchung korrekterweise ein Stadium  $\leq$  IIA diagnostiziert worden, laut Histologie befanden sich jedoch 44 Patientinnen in diesem Stadium. Der positive prädiktive Wert lag bei 56.0%, der negative prädiktive Wert bei 55.9%. Anhand der MRT wurden 13.1% (n=11) der Patientinnen im Tumorstadium überschätzt, unterschätzt sogar 31.0% (n=26) der Fälle. Details sind in Tabelle 14 zu sehen.

**Tabelle 14: Vergleich von MRT-(Magnetresonanztomographie)-graphischer und histopathologischer Stadieneinteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB vgl. Tabelle 5

		FIGO histopathologisch			Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
FIGO MRT	$\leq$ IIA	n	33	26	59
		%	39.3%	31.0%	70.2%
	$\geq$ IIB	n	11	14	25
		%	13.1%	16.7%	29.8%
Gesamt	n	44	40	84	
	%	52.4%	47.6%	100.0%	

### 3.3.1.3 Vergleich von CT und histopathologischer Untersuchung

In insgesamt 118 Fällen wurden CT-Aufnahmen im Rahmen des Staging angefertigt. Die Bildserien von 17 Patientinnen waren von den Radiologen nicht

beurteilbar; darunter 10 Fälle, die sich histopathologisch als Stadium  $\leq$  IIA herausstellten und 7 Fälle, die dem Stadium  $\geq$  IIB zugeordnet wurden.

Die Analyse der Schwelle  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB zeigte, dass 67.3% (n=68) der 101 beurteilbaren Fälle korrekt klassifiziert wurden. 18 Patientinnen wurden CT-graphisch richtigerweise dem Cluster  $\geq$  IIB zugeordnet. Aus histopathologischer Sicht befanden sich 42 Patientinnen in dieser Gruppe. Die Sensitivität der CT wurde daher mit  $18/42=42.9\%$  berechnet. 50 Patientinnen wurden computertomographisch korrekt als Stadium  $\leq$  IIA klassifiziert, 59 Patientinnen waren laut Histologie-Befund in einem dieser Stadien (siehe Tabelle 15). Die Spezifität betrug demnach 84.7%. Der positive Vorhersagewert der Computertomographie belief sich auf  $18/27 = 66.7\%$ , der negative Vorhersagewert auf  $50/74 = 67.6\%$ . Überschätzt, also fälschlicherweise einem Stadium  $\geq$  IIB zugeordnet, wurden 8.9% (n=9) der Patientinnen. Irrtümlich als Stadium  $\leq$  IIA diagnostiziert, also unterschätzt, wurden 23.8% (n=24) der Fälle.

**Tabelle 15: Vergleich von CT-(Computertomographie)-graphischer und histopathologischer Stadieneinteilung der Patientinnen mit Zervixkarziom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIB, IVA, IVB vgl. Tabelle 5

		FIGO histopathologisch			Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
<b>FIGO CT</b>	$\leq$ IIA	n	50	24	74
		%	49.5%	23.8%	73.3%
	$\geq$ IIB	n	9	18	27
		%	8.9%	17.8%	26.7%
<b>Gesamt</b>		n	59	42	101
		%	58.4%	41.6%	100.0%

Betrachtet man nur die Patientinnen, für die sowohl MRT- als auch CT-Befunde (29.6%, 61 von 206) vorliegen, so gab es 4 Fälle, in denen die MRT-Aufnahmen beurteilbar waren, nicht jedoch die CT-Aufnahmen und 1 Fall, in dem die CT-Untersuchung auswertbar war, nicht aber die MRT-Untersuchung. In 1 einzigen Fall konnten weder CT noch MRT beurteilt werden (siehe Tabelle 16). Lässt man diese

6 nicht beurteilbaren Fälle außen vor, bleiben 55 Patientinnen, bei denen FIGO-Klassifikationen sowohl basierend auf CT- als auch auf MRT-Befunden vorliegen.

**Tabelle 16: Vergleich von CT-(Computertomographie)- und MRT-(Magnetresonanztomographie)-graphischer Stadieneinteilung in einer Subgruppe (n=61 Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**  
 Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit; ≤ IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2; ≥ IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB vgl. Tabelle 5

		FIGO MRT				Gesamt
		Nicht beurteilbar	≤ IIA	≥ IIB		
FIGO CT	Nicht beurteilbar	n	1	3	1	5
		%	1.6%	4.9%	1.6%	8.2%
	≤ IIA	n	1	31	9	41
		%	1.6%	50.8%	14.8%	67.2%
	≥ IIB	n	0	3	12	15
		%	0.0%	4.9%	19.7%	24.6%
Gesamt	n	2	37	22	61	
	%	3.3%	60.7%	36.1%	100.0%	

### 3.3.1.4 Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Hauptanalyse im Gesamtkollektiv

**Tabelle 17: Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Analyse des Schwellenwertes ≤ IIA vs. ≥ IIB für alle Patientinnen mit Zervixkarzinom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Korrekt klassifiziert
Klinisch	47.9%	87.2%	67.3%	75.3%	73.3%
CT	42.9%	84.7%	66.7%	67.6%	67.3%
MRT	35.0%	75.0%	56.0%	55.9%	56.0%

### 3.3.2 Hauptanalyse in der Subgruppe (n=55)

Wie im letzten Abschnitt bereits dargelegt, konnten 55 Patientinnen identifiziert werden, die anhand aller vier Methoden (klinisch, MRT, CT, histopathologisch) klassifiziert wurden. Da nur zu diesen Patientinnen vollständige Angaben zu jedem der von uns untersuchten Parameter vorlagen, waren sie für die vorliegenden Analysen von besonderem Interesse und wurden als Subgruppe analysiert. Histopathologisch ließen sich 52.7% (n=29) dieser Subgruppe einem FIGO-Stadium  $\leq$  IIA zuordnen und 47.3% (n=26) einem Stadium  $\geq$  IIB.

#### 3.3.2.1 Vergleich von klinischer und histopathologischer Untersuchung

Wurde im Subkollektiv die Schwelle zwischen den Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB gesetzt, ergab sich für die klinische Untersuchung eine Quote korrekt Klassifizierter von 65.5% (n=36). Bei 13 Patientinnen wurde zutreffend ein Stadium  $\geq$  IIB diagnostiziert, bei doppelt so vielen war dies auch histologisch der Fall. Daraus resultiert eine Sensitivität der klinischen Untersuchung von 50.0%. 23 von 29 histologisch gesicherten Fällen in Stadien  $\leq$  IIA konnten anhand der Palpation detektiert werden. Dies entspricht einer Spezifität von 79.3%. Der positive Vorhersagewert betrug 68.4%, der negative Vorhersagewert 63.9%. Bei 23.6% (n=13) der Patientinnen wurde das FIGO-Stadium anhand der klinischen Untersuchung unterschätzt, bei 10.9% (n=6) wurde es überschätzt. Eine Übersicht bietet Tabelle 18.

**Tabelle 18: Vergleich von klinischer und postoperativ histopathologischer Stadieneinteilung in der untersuchten Subgruppe (n=55, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB vgl. Tabelle 5

			FIGO histopathologisch		Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
FIGO klinisch	$\leq$ IIA	n	23	13	36
		%	41.8%	23.6%	65.5%
	$\geq$ IIB	n	6	13	19
		%	10.9%	23.6%	34.5%
Gesamt	n	29	26	55	
	%	52.7%	47.3%	100.0%	

### 3.3.2.2 Vergleich von MRT und histopathologischer Untersuchung

An der Schwelle der Stadien  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB waren 61.8% (n=34) der 55 MRT-Patientinnen der Subgruppe korrekt klassifiziert. In der Kategorie „ $\leq$  IIA“ wurden 21 Fälle mithilfe der MRT richtig erkannt, tatsächlich waren es 29 Fälle (siehe Tabelle 19). Daraus ergibt sich eine Spezifität von 72.4%. Der Kategorie „ $\geq$  IIB“ wurden 13 von 26 histologisch bestätigten Patientinnen zugeordnet, entsprechend einer Sensitivität von 50%. Der positive prädiktive Wert betrug 61.9%, der negative prädiktive Wert 67.8%. Die Überschätzten machten mit 8 von 55 Patientinnen einen Anteil von 14.5% aus. Unterschätzt wurden 23.6% (n=13) der Patientinnen.

**Tabelle 19: Vergleich von MRT-(Magnetresonanztomographie)-graphischer und postoperativ histopathologischer Stadieneinteilung in der untersuchten Subgruppe (n=55, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB vgl. Tabelle 5

			FIGO histopathologisch		Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
FIGO MRI	$\leq$ IIA	n	21	13	34
		%	38.2%	23.6%	61.8%
	$\geq$ IIB	n	8	13	21
		%	14.5%	23.6%	38.2%
Gesamt	n	29	26	55	
	%	52.7%	47.3%	100.0%	

### 3.3.2.3 Vergleich von CT und histopathologischer Untersuchung

Die Analyse der CT-Ergebnisse in den Gruppen  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB zeigte eine Quote korrekt klassifizierter Patientinnen von 72.7%. 27 von 29 histologisch bestätigten Fällen der Kategorie  $\leq$  IIA wurden computertomographisch identifiziert, entsprechend einer Spezifität von 93.1%. Der Kategorie  $\geq$  IIB wurden anhand der CT-Befunde 13 Patientinnen zugewiesen, 26 aber waren es nach histologischer Aufarbeitung. Somit betrug die Sensitivität 50.0%. Der positive Vorhersagewert wurde mit 87.7% berechnet, der negative Vorhersagewert lag bei 67.5%. Falsch positiv gewertet, also im Stadium überschätzt wurden 3.6% (n=2) der Fälle. Im Stadium unterschätzt, nämlich falsch negativ, waren 23.6% (n=13) der Patientinnen. Details siehe Tabelle 20.

**Tabelle 20: Vergleich von CT-(Computertomographie)-graphischer und postoperativ histopathologischer Stadieneinteilung in der untersuchten Subgruppe (n=55, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit;  $\leq$  IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2;  $\geq$  IIB= zusammengefasste FIGO-Stadien IIB, IIIB, IVA, IVB, vgl. Tabelle 5

			FIGO histopathologisch		Gesamt
			$\leq$ IIA	$\geq$ IIB	
<b>FIGO CT</b>	$\leq$ IIA	n	27	13	40
		%	49.1%	23.6%	72.7%
	$\geq$ IIB	n	2	13	15
		%	3.6%	23.6%	27.3%
<b>Gesamt</b>		n	29	26	55
		%	52.7%	47.3%	100.0%

### 3.3.2.4 Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Hauptanalyse in der Subgruppe

**Tabelle 21: Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Analyse des Schwellenwertes  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB im Subkollektiv (n=55, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Korrekt klassifiziert
<b>Klinisch</b>	50.0%	79.3%	68.4%	63.9%	65.5%
<b>CT</b>	50.0%	93.1%	87.7%	67.5%	72.7%
<b>MRT</b>	50.0%	72.4%	61.9%	67.8%	61.8%

## 3.4 Analyse weiterer Schwellenwerte

Neben dem Schwellenwert  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB wurden Analysen an drei weiteren Stadiengrenzen im Gesamtkollektiv (n=206) durchgeführt. Untersucht wurden die Schwellenwerte IA vs.  $\geq$  IB,  $\leq$  IB vs.  $\geq$  IIA und  $\leq$  IIB vs. III/IV.

### 3.4.1 Schwellenwert IA vs. $\geq$ IB

Die höchste Sensitivität bei der Abgrenzung des Stadiums IA von allen höheren Stadien wurde für die MRT gemessen (100%). Dem folgten die Sensitivitäten der klinischen Untersuchung (99.5%) und der CT (96.9%) (siehe Tabelle 22). Die

Spezifität war mit 77.3% bei der klinischen Untersuchung am höchsten. Der positive prädiktive Wert (98.8%), der negative prädiktive Wert (100.0%) und der Anteil korrekt Klassifizierter (98.8%) lagen bei der MRT am höchsten. CT und klinische Untersuchung erbrachten ähnlich hohe Werte für diese Parameter, abgesehen vom negativen prädiktiven Wert der CT von 25%. Eine Übersicht über die Einzelwerte bietet Tabelle 22.

**Tabelle 22: Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Analyse des Schwellenwertes IA vs.  $\geq$  IB im Gesamtkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV= negativer prädiktiver Wert, klinisch= klinische Untersuchung

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>Korrekt klassifiziert</b>
<b>Klinisch</b>	99.5%	77.3%	97.3%	94.4%	97.1%
<b>CT</b>	96.9%	25.0%	96.9%	25.0%	94.1%
<b>MRT</b>	100.0%	50.0%	98.8%	100.0%	98.8%

### 3.4.2 Schwellenwert $\leq$ IB vs. $\geq$ IIA

An der Schwelle der Stadien  $\leq$  IB zu Stadien  $\geq$  IIA, erwies sich die MRT mit 62.5% am sensitivsten. CT und klinische Untersuchung zeigten mit 62.0% bzw. 60.9% vergleichbar hohe Werte. In allen übrigen Berechnungen setzten sich die Werte der klinischen Untersuchung klar von den anderen Verfahren ab. Siehe dazu Tabelle 23.

**Tabelle 23: Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Analyse des Schwellenwertes  $\leq$  IB vs.  $\geq$  IIA im Gesamtkollektiv (n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV= negativer prädiktiver Wert, klinisch= klinische Untersuchung

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>Korrekt klassifiziert</b>
<b>Klinisch</b>	60.9%	84.9%	74.6%	74.8%	74.8%
<b>CT</b>	62.0%	68.6%	66.0%	64.8%	65.3%
<b>MRT</b>	62.5%	63.9%	69.8%	56.1%	63.1%

### 3.4.3 Schwellenwert $\leq$ IIB vs. III/IV

Die höchste Sensitivität erreichte an diesem Schwellenwert die klinische Untersuchung mit 71.4%. CT und MRT lagen darunter und waren mit einem Wert von 66.7% gleich sensitiv. Die Spezifitäten wurden mit 99.5% für die klinische Untersuchung, 92.3% für die MRT und 90.5% für die CT berechnet. Der positive Vorhersagewert der klinischen Untersuchung lag mit 83.3% deutlich höher als die Werte von CT (30.8%) und MRT (40.0%). Die negativen Vorhersagewerte der drei verschiedenen Verfahren waren mit 99%, 97.7% und 97.3% (klinische Untersuchung, CT und MRT) vergleichbar hoch. Der Anteil korrekt klassifizierter Patientinnen war bei der klinischen Untersuchung mit 98.5% am höchsten, gefolgt von MRT (90.5%) und CT (89.1%). Einen Überblick gibt Tabelle 24.

**Tabelle 24: Übersicht der statistischen Kennzahlen für die Analyse des Schwellenwertes  $\leq$  IIB vs. III/IV im Gesamtkollektiv (n=206 Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: PPV=positiver prädiktiver Wert, NPV= negativer prädiktiver Wert, klinisch= klinische Untersuchung

	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>	<b>Korrekt klassifiziert</b>
<b>Klinisch</b>	71.4%	99.5%	83.3%	99.0%	98.5%
<b>CT</b>	66.7%	90.5%	30.8%	97.7%	89.1%
<b>MRT</b>	66.7%	92.3%	40.0%	97.3%	90.5%

## 3.5 Analyse von 5 Stadiengruppen

### 3.5.1 FIGO IA

Die Tumorstadien IA1 und IA2 wurden zusammengefasst als Stadium IA untersucht. In diesem Stadium wurden die Patientinnen mit 22.7% (5 von 22) anteilig am wenigsten durch die klinische Untersuchung fehlklassifiziert. Häufiger wurden Patientinnen durch die MRT falsch eingestuft (50.0%, 1 von 2). Die meisten Fehleinschätzungen entstanden bei der CT (75%, 3 von 4). Da es sich beim Stadium IA um das niedrigste Stadium handelt, kamen alle falsch Klassifizierten durch Überschätzung zustande (siehe Tabelle 25).

### 3.5.2 FIGO IB

Die Stadiengruppe IB umfasste die Stadien FIGO IB1 und IB2. Die klinische Untersuchung hatte mit 17.5% (17 von 97) anteilig die wenigsten Patientinnen falsch eingeschätzt. Sie alle kamen durch Überschätzung zustande. MRT und CT

klassifizierten jeweils 38.2% (13 von 34) und 36.2% (17 von 47) der Patientinnen falsch. Die Fehleinschätzung basierte bei allen MRT-Patientinnen in diesem Stadium auf Überschätzung, während die CT 31.9% (15 von 47) der Fälle über- und 4.3% (2 von 47) unterschätzte (siehe Tabelle 25).

### **3.5.3 FIGO IIA**

Als Stadium IIA wurden FIGO IIA1 und IIA2 zusammengefasst. Den höchsten Anteil an falsch Klassifizierten verursachten MRT und CT mit je 75.0% (je 6 von 8). Die klinische Untersuchung schätzte 64.3% (9 von 14) falsch ein. Davon waren 35.7% (5 von 14) überschätzt und 28.6% (4 von 14) unterschätzt. Die MRT führte zu gleichen Teilen zu Unter- und Überschätzung (je 37.5%, 3 von 8). Die CT stufte 12.5% der Patientinnen (1 von 8) zu hoch und 62.5% (5 von 8) zu niedrig ein (siehe Tabelle 25).

### **3.5.4 FIGO IIB**

Die Patientinnen im Stadium IIB wurden anteilig am meisten durch die CT fehlklassifiziert (80.6%, 29 von 36), gefolgt von MRT (76.5%, 26 von 34) und klinischer Untersuchung (57.6%, 38 von 66). Die CT-graphisch Fehlklassifizierten setzten sich aus 63.9% (23 von 36) Unterschätzten und 16.7% (6 von 36) Überschätzten zusammen. Die MRT unterschätzte 73.5% (25 von 34) und überschätzte 2.9% (1 von 34) der Patientinnen im Stadium IIB. Alle durch klinische Untersuchung fehlklassifizierten Patientinnen beruhten auf Unterschätzung. Einen Überblick gibt Tabelle 25.

### **3.5.5 FIGO III/IV**

Die Stadiengruppe FIGO III/IV umfasst alle Fälle der Stadien IIIA, IIIB, IVA und IVB. Mit einer Quote von 28.6% (2 von 7) kamen auch hier prozentual die wenigsten Fehlklassifikationen durch die klinische Untersuchung zustande. MRT und CT stuften je 33.3% (2 von 6) der Patientinnen falsch ein (siehe Tabelle 25). Da es sich bei FIGO III/IV um die höchste Stadiengruppe handelt, entspricht die Zahl der falsch Klassifizierten den Unterschätzten. Überschätzung trat definitionsgemäß nicht auf.

**Tabelle 25: Anteil der Falsch Klassifizierten, Unter- und Überschätzten durch klinische Untersuchung (n=206), MRT (Magnetresonanztomographie) (n=87) und CT (Computertomographie) (n=101) in den einzelnen Stadiengruppen (Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit ; %= relative Häufigkeit; IA= zusammengefasste FIGO-Stadien IA1 und IA2; IB = zusammengefasste FIGO-Stadien IB1 und IB2; IIA= zusammengefasste FIGO-Stadien IIA1 und IIA2; IIB= FIGO-Stadium IIB, III/IV zusammengefasste FIGO-Stadien IIIA, IIIB, IVA und IVB, vgl. Tabelle 5

			IA	IB	IIA	IIB	III/IV	Gesamt
Klinische Untersuchung	Falsch klassifiziert	n	5 von 22	17 von 97	9 von 14	38 von 66	2 von 7	71 von 206
		%	22.7%	17.5%	64.3%	57.6%	28.6%	34.5%
	Überschätzt	n	5 von 22	17 von 97	5 von 14	0	0	27 von 206
		%	22.7%	17.5%	35.7%	0.0%	0.0%	13.1%
	Unterschätzt	n	0	0	4 von 14	38 von 66	2 von 7	44 von 206
		%	0.0%	0.0%	28.6%	57.6%	28.6%	21.4%
MRT	Falsch klassifiziert	n	1 von 2	13 von 34	6 von 8	26 von 34	2 von 6	48 von 84
		%	50.0%	38.2%	75.0%	76.5%	33.3%	57.1%
	Überschätzt	n	1 von 2	13 von 34	3 von 8	1 von 34	0	18 von 84
		%	50%	38.2%	37.5%	2.9%	0.0%	21.4%
	Unterschätzt	n	0	0	3 von 8	25 von 34	2 von 6	30 von 84
		%	0.0%	0.0%	37.5%	73.5%	33.3%	35.7%
CT	Falsch klassifiziert	n	3 von 4	17 von 47	6 von 8	29 von 36	2 von 6	57 von 101
		%	75.0%	36.2%	75%	80.6%	33.3%	56.4%
	Überschätzt	n	3 von 4	15 von 47	1 von 8	6 von 36	0	25 von 101
		%	75.0%	31.9%	12.5%	16.7%	0.0%	24.8%
	Unterschätzt	n	0	2 von 47	5 von 8	23 von 36	2 von 6	32 von 101
		%	0.0%	4.3%	62.5%	63.9%	33.3%	31.7%

Fasst man alle Stadiengruppen zusammen, so wurden durch die klinische Untersuchung insgesamt 65.5% (n=135) der 206 Patientinnen korrekt klassifiziert und 34.5% falsch klassifiziert. Davon waren 13.1% (27 von 206) überschätzt und 21.4% (44 von 206) unterschätzt worden. Die MRT führte in 42.9% (n=36) der 84 beurteilbaren Fälle zur richtigen Klassifizierung, in 57.1% (n=48) der Fälle zu einer Fehleinschätzung. Insgesamt wurden durch die MRT 21.4% der Patientinnen überschätzt (18 von 84) und 35.7% (30 von 84) unterschätzt. Die CT erbrachte bei 43.6% (n=44) der 101 beurteilbaren CT-Patientinnen das korrekte Stadium und bei 56.4% (n=57) das falsche Stadium. Insgesamt überschätzte die CT 24.8% (25 von

101) der Patientinnen und unterschätzte 31.7% (32 von 101). Tabellen mit exakten Werten für die jeweiligen Verfahren und Einzelstadien befinden sich im Anhang.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Patientinnencharakteristika und Tumorstadien

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Daten von 206 Patientinnen im Alter von 23-89 Jahren analysiert. Alle waren präoperativ klinisch untersucht, operativ therapiert und das Operationspräparat histopathologisch untersucht worden. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen stellten ein repräsentatives Kollektiv dar. Sie waren in ihren demographischen, klinischen und histologischen Charakteristika mit anderen Studienpopulationen vergleichbar. Sowohl die Größe des Kollektivs als auch die Altersstruktur fügten sich gut in den Kontext vorbekannter Untersuchungen ein [79] [38] [32]. Im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung gehörte die vorliegende Untersuchung zu den größeren klinischen Studien (n=255 bei Hancke et al. [32], n=190 bei Silberer et al. [79], n=172 bei Hricak et al. [38], n=36 bei Özsarlak et al. [57] und n=46 bei Kraljevic et al. [40]).

Die Analyse von Körpergröße, -gewicht und BMI zeigte, dass im Vergleich zur deutschen Gesamtpopulation der Anteil von übergewichtigen oder adipösen Patientinnen im Studienkollektiv nicht erhöht war [51]. Eine Verzerrung der Ergebnisse der Stadieneinteilung durch erschwerte Bedingungen (adipöse Bauchdecke) bei der klinischen Untersuchung oder bei der Anfertigung und Befundung der CT- und MRT-Aufnahmen ist daher unwahrscheinlich [86].

Auch die Verteilung der histopathologischen Parameter glich weitestgehend vorausgegangenen Studien zum Thema mit einem überwiegenden Anteil von 74.3% Plattenepithelkarzinomen. Lediglich der Anteil an Adenokarzinomen in der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit war im Vergleich zu anderen Untersuchungen leicht vermindert und der Anteil an anderen Karzinomen (adenosquamöse, neuroendokrine, undifferenzierte Karzinome) etwas höher. Während in dieser Population Adenokarzinome zu 15.0% und andere Karzinome zu 10.7% vorlagen, waren es in anderen Studien 22.1% und 5.9% [38], 19% und 3% [40], 18.8% und 4.8% [32] bzw. 19.1% und 7.0% [9]. Die FIGO-Stadien waren in Ihrer Häufigkeitsverteilung ebenfalls mit anderen großen Studien vergleichbar. Jedoch machte die Patientinnengruppe im Stadium IIB mit 32.0% einen etwas höheren Anteil am Gesamtkollektiv aus, als in Studien vergleichbarer Größe mit

9.3% [38] oder 29.4% [32]. Beim Vergleich der allgemeinen und histologischen Charakteristika des Gesamtkollektivs mit denen der MRT- bzw. CT- Subkollektive ergaben sich keine auffälligen Unterschiede (siehe Tabelle 6 und 7), sodass von einer gleichen Verteilung auszugehen ist.

Die Gegenüberstellung der erfassten Tumorstadien mit den histopathologischen Charakteristika (siehe Tabelle 12) zeigte eine Häufung der Risikofaktoren im Stadium IIB. Laut eines Reviews von Singh et al. soll vor allem die Lymphgefäßinvasion in den Stadien I und II die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs erhöhen. Allerdings bestehe eine große Kontroverse über die Bedeutung der verschiedenen histologischen Risikofaktoren [80].

Eine vermutete Tendenz, überproportional viele Adenokarzinome und andere Karzinome in höheren Tumorstadien vorzufinden, bestätigte sich in der vorliegenden Studie nicht.

## **4.2 Diskussion der Hauptanalyse im Gesamtkollektiv**

### **4.2.1 Klinische Untersuchung**

Die Ergebnisse der klinischen Stadieneinteilung zeigten im Gesamtkollektiv eine Quote von 73.3% richtig klassifizierten Patientinnen für die Unterscheidung der FIGO-Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB. Zu einem ähnlichen Ergebnis, einer Übereinstimmung von 76% zwischen klinischer Untersuchung und histopathologischem Befund, kamen Silberer et al., die an 190 Patientinnen retrospektiv die Wertigkeit von klinischer Untersuchung, CT und MRT zur prätherapeutischen Stadieneinteilung untersuchten [79]. Eine andere retrospektive Analyse von Hancke et al. stellte 75% Übereinstimmung fest. Diese Untersuchung fand ebenfalls an der Universitätsfrauenklinik Ulm statt, im Zeitraum von 1992 bis 2003. Sie analysierte anhand eines Studienkollektivs von 255 operierten Zervixkarzinom-Patientinnen den Stellenwert der auch von der vorliegenden Studie geprüften diagnostischen Verfahren [32]. Auch eine ältere Studie von Zapf et al. aus dem Jahr 1987, die prospektiv 20 Patientinnen per MRT, CT und klinisch untersuchte, verzeichnete 75% Übereinstimmung von klinischer und histologischer Stadieneinteilung [93]. Im Gegensatz dazu zeigte eine retrospektive Untersuchung von Özsarlak et al. eine Quote von nur 47% klinisch korrekt eingestuft Patientinnen [57]. Dieser

vergleichsweise niedrige Prozentsatz könnte der geringen Fallzahl von 36 und einer damit einhergehenden größeren statistischen Unsicherheit geschuldet sein.

Die Sensitivität, also die Wahrscheinlichkeit mithilfe der klinischen Untersuchung ein Stadium  $\geq$  IIB zu identifizieren, war mit 47.9% in der vorliegenden Studie deutlich niedriger als in einer Studie von Hancke et al. mit 66% [32]. Diese Untersuchung wurde an der Universitätsfrauenklinik Ulm durchgeführt und analysierte retrospektiv 255 Patientinnen bis zum Jahr 2003. Alle Patientinnen wurden von insgesamt 2 Gynäkoonkologen untersucht, sodass anzunehmen ist, dass die dadurch deutlich höhere Fallzahl pro Untersucher auch sein/ ihr jeweiliges Untersuchungsergebnis aufgrund der günstigeren Lernkurve optimierte. Im Vergleich dazu waren in der hier geschilderten Analyse mehr als 2 Gynäkoonkologen als Untersucher tätig. Dies mag eine Erklärung für die geringere Sensitivität sein. Eine Angabe wie viele unterschiedliche Untersucher an den insgesamt 206 Patientinnen beteiligt waren, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht erheben. Eine Metaanalyse von Thomeer et al., die über 3000 Patientinnen aus 40 Studien umfasste, fügte sich mit einer Sensitivität von 53% für das klinische Erkennen von Stadien  $\geq$  IIB in diesen Kontext ein [84]. Dem gegenüber steht eine 2005 von Hricak et al. durchgeführte Studie, die eine sehr niedrige Sensitivität für die klinischen Untersuchung belegte (29%) [38]. Letztere Studie ist besonders hervorzuheben, da sie aufgrund ihres multizentrisch prospektiven Designs und der hohen Fallzahl bis dato die einzige statistisch derart hochwertige Untersuchung zu diesem Thema darstellt. Die Tatsache, dass der in der vorliegenden Studie ermittelte Sensitivitätswert zwischen den Werten jener Studie und anderer Studien steht, lässt die hier dargestellten Ergebnisse realistisch erscheinen. Eine Erklärung dieser unterschiedlichen Sensitivitätsraten in den zitierten Studien kann u. a. die unterschiedliche Fallzahl sein, aber auch die Befundung durch Gynäkoonkologen und Radiologen mit unterschiedlich hoher Expertise.

Die Spezifität, also die Wahrscheinlichkeit ein Stadium  $\leq$  IIA zu erkennen, betrug für die klinische Untersuchung in dieser Studie 87.2%. Dies entspricht in etwa den von Silberer et al. gemessenen Werten und liegt über jenem von Hancke et al. publizierten Wert (81%) [32, 79]. Andere Untersuchungen wiederum erreichten höhere Werte von 93% bis 99% [38, 84]. Wie jedoch schon Thomeer et al. feststellten, sind hohe Spezifitätswerte von untergeordnetem Interesse. Die Konsequenz einer niedrigen Spezifität kann zwar die häufigere Anwendung einer

Radiochemotherapie anstelle einer Operation in einem tatsächlich operablen Stadium bedeuten. Da diese allerdings auch in niedrigen Stadien als ähnlich effektiv wie operative Verfahren beurteilt wird, ist eine Fehleinschätzung in Richtung falsch zu hoher Stadien weniger schwerwiegend [84].

Deckend mit Ergebnissen vorausgegangener Arbeiten lag der positive prädiktive Wert der klinischen Untersuchung bei 67.3% [32, 79]. Davon abweichend gaben Hricak et al. den positiven prädiktiven Wert der klinischen Untersuchung in ihrer Studie mit 91% an. Allerdings gab es in letztgenannter Studie Hinweise darauf, dass die Befunde der klinischen Untersuchung positiv von den Ergebnissen der Bildgebung beeinflusst wurden, da ein Großteil der klinischen Untersuchungen zeitlich erst nach den erfolgten radiologischen Untersuchungen stattgefunden hatte. Dies könnte sich in einem erhöhten positiven prädiktiven Wert niedergeschlagen haben [38]. Im Gegensatz dazu waren im Kollektiv der vorliegenden Studie alle Patientinnen primär untersucht und anschließend einer Bildgebung zugeführt worden.

Der negative prädiktive Wert der klinischen Untersuchung belief sich in dieser Studie auf 75.3% und war damit etwas niedriger als in vergleichbaren Studien [6, 9]. Abgeleitet für die klinische Praxis ergibt sich aus diesem Ergebnis, dass bei Feststellung eines negativen Testergebnisses (negativ = FIGO  $\leq$  IIA) in etwa 75% der Fälle tatsächlich ein FIGO-Stadium  $\leq$  IIA vorliegt und die operative Therapie gerechtfertigt ist.

#### **4.2.2 MRT**

Die MRT wies in der Differenzierung der FIGO-Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB eine Quote korrekt Klassifizierter von 56.0% auf. Vergleichbare Ergebnisse erzielten Silberer et al. in ihrer retrospektiven Analyse [79]. Andere Studien von Kraljevic beziehungsweise Özsarlak, die die diagnostische Genauigkeit der MRT bei der Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms untersuchten, kamen auf Quoten von über 90% [40, 57]. Kraljevic analysierte prospektiv die Daten von 46 Patientinnen. Allerdings kam es nicht bei allen zur Operation, sodass nicht zu jeder Patientin ein histopathologischer Referenzwert vorlag, was ebenso wie die niedrige Fallzahl die Aussagekraft seiner Ergebnisse begrenzt [40].

Mit einer Sensitivität der MRT von 35.0% steht die vorliegende Studie in starkem Kontrast zu den Ergebnissen von Thomeer et al., die eine Sensitivität von 84% feststellten [84]. Auch Kraljevic schätzte in seiner Studie die Sensitivität höher ein (96%) [40]. Folge einer niedrigen Sensitivität, wie für die MRT in der vorliegenden Studie gemessen, ist das erhöhte Risiko einer weiteren adjuvanten Therapie. Diese wird notwendig, wenn bei einer primär operierten Patientin postoperativ ein höheres Tumorstadium festgestellt wird als präoperativ vermutet. Die multimodale Therapie, die aus einer geringen Sensitivität entstehen kann, erhöht die Morbidität und kann zu erheblicher Einschränkung der Lebensqualität führen [84]. Andererseits muss festgehalten werden, dass in einer 2013 publizierten Umfrage an deutschen Kliniken, an denen Zervixkarzinome therapiert werden, 46% der Fälle mit einem präoperativ festgestellten Stadium IIB eine primäre radikale Hysterektomie mit adjuvanter Radiochemotherapie erhielten [48]. Dies verdeutlicht, dass die Therapiestrategien beim Zervixkarzinom immer noch sehr uneinheitlich sind, nicht zuletzt aufgrund der fehlenden Studien, die die einzelnen Therapiemodalitäten prospektiv vergleichen. Ursächlich für die niedrige Sensitivität im vorliegenden Kollektiv mag die Tatsache sein, dass einerseits pro Jahr nur 25-30 Zervixkarzinome in der Ulmer Universitätsfrauenklinik behandelt werden, mit entsprechend geringer Expertise auch aufseiten der Radiologen, und andererseits die Aufgaben der Radiologen noch in mehreren anderen Fachbereichen (HNO, Pädiatrie, Kinderchirurgie, Urologie, Augenheilkunde) hinzukommen. Entgegen der überraschend niedrigen Sensitivitätswerte, war die Spezifität der MRT in der vorliegenden Untersuchung mit 75% ähnlich hoch wie in vergleichbaren Studien [38, 40].

Der positive Vorhersagewert der MRT war deckungsgleich mit Werten von Hancke et al. [32], wohingegen der negative Vorhersagewert der vorliegenden Untersuchung mit 55.9% um 5 Prozentpunkte niedriger lag. Diese Ergebnisse deuten einerseits auf eine flache Lernkurve der Radiologen hin, andererseits auf eine unveränderte technische Qualität der verwendeten MRT-Geräte. In einer prospektiven Studie mit 115 Patientinnen untersuchten Bourgioti et al. die Wertigkeit der MRT bei der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms. Hier lagen sowohl der positive als auch der negative Vorhersagewert deutlich höher (83.33% bzw. 95.15%). Allerdings bezogen sich diese Werte auf das nicht näher bezeichnete „overall staging“, also die allgemeine Staging-Leistung der MRT und nicht auf die

Genauigkeit der MRT bei der exakten Stadieneinteilung wie in der vorliegenden Studie [9]. Dies macht die Abweichung von den hier dargestellten Werten nachvollziehbar.

Bei der Differenzierung der Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB wurden in dieser Untersuchung 13.1% der Patientinnen aufgrund der MRT überschätzt und weitaus mehr Patientinnen unterschätzt (31.0%). Beide Werte stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen vorausgegangener Studien, die sowohl für die Anteile der Über- als auch der Unterschätzten Werte von unter 10% angeben [40, 57]. Dem ist hinzuzufügen, dass es sich bei einer der Publikationen (Özsarlak et al.) um eine Veröffentlichung einer radiologischen Abteilung handelt, die sowohl eine größere Expertise bei der Befundung der MRT-Sequenzen als auch ein besonderes Interesse an der Positivdarstellung der MRT haben könnte. Der hohe Anteil an unterschätzten Patientinnen in der vorliegenden Untersuchung zeigt, dass eine tumoröse Infiltration der Parametrien, eine Ausbreitung des Tumors ins untere Drittel der Vagina oder zur Beckenwand, oder ein Übergreifen auf benachbarte Organe von den beteiligten Radiologen im MRT-Bild schwieriger zu beurteilen ist. Dies ist insofern problematisch, als ein Unterschätzen des Stadiums wiederum eine adjuvante Therapie und damit mehr Toxizität nach sich zieht.

#### **4.2.3 CT**

Die CT führte in der Gegenüberstellung von FIGO-Stadien  $\leq$  IIA und  $\geq$  IIB zur korrekten Klassifikation von 67.3% der Patientinnen. Damit schnitt es deutlich besser als in vorhergehenden Studien ab [32, 79]. Zudem zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Überlegenheit der CT gegenüber der MRT. Dies war in vorausgegangenen Arbeiten von vielen Autoren gegenteilig beschrieben worden war [5, 52, 57]. Die in der vorliegenden Studie festgestellte Sensitivität der CT von 42.9% deckt sich mit den Ergebnissen von Hricak (42%) und Hancke (43%) [32, 38]. Die Spezifität lag mit 84.7% etwas über den in diesen Studien festgestellten Werten, was zeigt, dass die beurteilenden Radiologen der hier dargestellten Untersuchung besonders zuverlässig niedrige Stadien  $\leq$  IIA in den CT-Aufnahmen erkannten.

Während der positive Vorhersagewert mit 66.7% deutlich höher war als in vergleichbaren Studien, fügte sich der negative Vorhersagewert mit 67.7% gut in die beschriebenen Resultate anderer Autoren ein [32, 38].

Der Anteil CT-graphisch Überschätzter (8.9%) stimmte mit Ergebnissen einer retrospektiven Analyse mit 36 Patientinnen von Özsarlak et al. überein [57]. Zapf et al. kamen in ihrer Untersuchung auf einen höheren Wert an Überschätzten von 40%, wobei sowohl die geringe Fallzahl von 20 als auch der technische Entwicklungsstand aus dem Veröffentlichungsjahr der Publikation (1987) bedacht werden muss. Die Quote der unterschätzten Patientinnen (23.8%) war in der vorliegenden Studie im Vergleich geringer [57].

### **4.3 Diskussion der Hauptanalyse in der Subgruppe**

In der Subgruppe der 55 Patientinnen, die präoperativ sowohl klinisch als auch per MRT und CT untersucht worden waren, konnten abweichende Ergebnisse von der Gesamtanalyse beobachtet werden. Diese Subgruppenanalyse wurde durchgeführt, um statistisch eine möglichst exakte Vergleichbarkeit herzustellen. Bei Durchsicht der Literatur sind jedoch Angaben, die mit dieser Subgruppe vergleichbar wären rar. Die wenigsten Autoren geben an, ob die untersuchten Staging-Verfahren jeweils bei allen (vgl. Subgruppe der vorliegenden Studie, n=55) oder nur einem Teil der Patientinnen (vgl. Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie, n=206) angewendet wurden. Da verlässliche Vergleichsstudien fehlen, sollen hier vor allem die Ergebnisse aus der Analyse des Gesamtkollektivs als Bezugspunkt dienen.

#### **4.3.1 Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung erreichte in der Subgruppe mit einem Anteil von 65.5% korrekt Klassifizierten ein deutlich niedrigeres Resultat als im Gesamtkollektiv. Eine Ursache für dieses abweichende Ergebnis könnte sein, dass tendenziell klinisch schwierig zu beurteilende Patientinnen überhaupt einer zweiten Bildgebung unterzogen wurden und dadurch in diese Auswertungsgruppe fielen. Eine Stichprobenverzerrung mit Überrepräsentation von schwer diagnostizierbaren Fällen ist also denkbar. Die niedrigere Anzahl an korrekt Klassifizierten ging einher mit höheren Anteilen an Über- und Unterschätzten. Sie waren in der Subgruppe mit 10.9% (Überschätzte) und 23.6% (Unterschätzte) wenige Prozentpunkte höher als im Gesamtkollektiv.

Die Sensitivität der klinischen Untersuchung war mit 50% in der Subgruppe vergleichbar mit dem Wert im Gesamtkollektiv. Die Spezifität in der Teilpopulation (79.3%) fiel etwas niedriger aus als in der Gesamtpopulation und lag weit unter dem von Hricak et al. in einer großen prospektiven Studie gemessenen Wert von 99% [38]. Diese unglaublich hohe Spezifität – so räumt auch der Autor ein – könnte allerdings auf der Beeinflussung der klinischen Untersuchung durch Kenntnis des radiologischen Befundes beruhen.

Der positive Vorhersagewert von 68.4% entsprach dem Wert im Gesamtkollektiv. Der negative Vorhersagewert lag in der Subgruppe jedoch deutlich tiefer (63.9%).

#### **4.3.2 MRT**

Der Prozentsatz korrekt klassifizierter Patientinnen lag in der Subgruppe mit 61.8% 5 Prozentpunkte höher als im Gesamtkollektiv. Die Sensitivität der MRT überragte mit 50% sogar deutlich den Wert, der im Gesamtkollektiv ermittelt wurde. Dieser Wert war identisch mit den Sensitivitätswerten der anderen diagnostischen Verfahren innerhalb der Subgruppe. Klinische Untersuchung, MRT und CT identifizierten also mit gleich hoher Wahrscheinlichkeit die tatsächlich im oder über dem Stadium IIB befindlichen Tumoren. Der Anteil überschätzter Patientinnen durch die MRT-Untersuchung (14.5%) war vereinbar mit dem Anteil im Gesamtkollektiv. Unterschätzt wurden in der Subgruppe weniger Fälle (23.6%).

Die Spezifität der MRT in der Subgruppe (72.3%) war vereinbar mit dem Ergebnis im Gesamtkollektiv. Der positive Vorhersagewert war mit 61.9% etwas höher, der negative Vorhersagewert mit 67.8% sogar wesentlich höher als die korrespondierenden Werte im Gesamtkollektiv.

#### **4.3.3 CT**

Bei der Analyse der CT-graphisch ermittelten Tumorstadien der Subgruppe konnte eine interessante Beobachtung gemacht werden: die Quote korrekt Klassifizierter Patientinnen überstieg mit 72.7% die Quote klinisch korrekt Klassifizierter in diesem Subkollektiv und erreichte fast den Wert klinisch korrekt Klassifizierter in der Gesamtanalyse (73.3%). Die CT stellte sich also bei Patientinnen, die alle drei diagnostischen Verfahren erhalten hatten, als das zuverlässigste der drei Staging-Verfahren heraus. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Radiologen am Standort Ulm häufiger CT-Untersuchungen des Beckens und des Abdomens

durchführen als Kernspintomographien. Dennoch müssen diese Erkenntnisse mit Vorsicht gesehen werden. Die Stärken der CT liegen in der Diagnostik der Fernmetastasierung und der Lymphknotenmetastasierung [96].

Die Sensitivität lag auch hier bei 50.0% und war damit etwas höher als der Wert für die CT im Gesamtkollektiv. Auch die Spezifität lag 8 Prozentpunkte über der Spezifität in der Gesamtanalyse.

Während der negative Vorhersagewert in beiden Gruppen nahezu identisch war, erreichte der positive Vorhersagewert in der Subgruppe mit 86.7% deutlich höhere Werte als im Gesamtkollektiv. Dieser hohe positive prädiktive Wert der CT ist bedeutsam, weil er dem behandelnden Arzt bei positivem Ergebnis (positiv = Stadium  $\geq$  IIB) eine große Sicherheit gibt, mit seiner Einschätzung tatsächlich richtig zu liegen und die korrekte Therapie einzuleiten. Dies spiegelt sich auch wider in der geringen Anzahl an überschätzten Fällen in der Subgruppe (3.6%).

#### **4.4 Diskussion weiterer Schwellenwerte**

Die Untersuchung von Schwellenwerten ermöglicht es, genauere Aussagen über die Effektivität eines Staging-Verfahrens in einem bestimmten Stadium zu treffen. Besonders in Situationen, in denen bereits ein klinisches Stadium feststeht und der Nutzen einer zusätzlichen CT- oder MRT-Untersuchung zu evaluieren ist, sind Überlegungen anhand von Schwellenwerten sinnvoll. Daher wurden zusätzlich zum Schwellenwert  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB weitere Schwellenwerte untersucht.

Bei der Analyse des niedrigsten Schwellenwerts IA vs.  $\geq$  IB ist zu beachten, dass sich nur wenige Patientinnen unterhalb der Schwelle befanden und die meisten darüber. Aufgrund der geringen Fallzahl im Stadium IA sind die Ergebnisse dieser Analyse daher mit Vorsicht zu interpretieren. Auch der höchste Schwellenwert  $\leq$  IIB vs. III/IV grenzt nur wenige Patientinnen nach oben hin ab, sodass die Interpretation dieser Ergebnisse ebenfalls limitiert ist. Die Verlaufsbetrachtung der statistischen Parameter bei steigenden Schwellenwerten zeigte sich in der vorliegenden Studie leider wenig konsistent. Während Hricak et al. in ihrer Untersuchung bei der Verschiebung der Schwellenwerte in Richtung höherer Stadien eine Abnahme von Sensitivität und positiv prädiktivem Wert und eine Zunahme von Spezifität und negativ prädiktivem Wert konstatierten, wiesen die Ergebnisse der vorliegenden

Untersuchung einen weniger einheitlichen Verlauf auf [38]. Die Sensitivität war für alle Modalitäten an der niedrigsten Schwelle am höchsten, sank dann ab und stieg am höchsten Schwellenwert wieder auf Werte über 60% an. Die Spezifität nahm tatsächlich mit steigendem Schwellenwert zu (siehe dazu Tabelle 22 bis Tabelle 24).

An der Schwelle IA vs.  $\geq$  IB stach die MRT anhand der statistischen Parameter positiv hervor (Sensitivität 100%, korrekt klassifiziert 98.8%), die Leistung der klinischen Untersuchung lag nur wenig darunter. Dass die MRT für diesen Schwellenwert so gute Resultate erzielte, ist überraschend angesichts der Tatsache, dass Tumoren im Stadium FIGO IA1 (15 der 22 Fälle im Stadium IA) nach Meinung vieler Autoren nicht durch bildgebende Verfahren beurteilbar sind [18, 47]. Allgemein besteht ein Konsens darüber, in diesem Stadium keine bildgebenden Verfahren einzusetzen, da es sich beim Stadium IA1 um mikroskopische Läsionen handelt, die nur durch Zytologie oder Operation diagnostizierbar sind [54]. Die Erklärung für diese optimalen Ergebnisse liegt vermutlich in dem Bias, dass die Radiologen in Kenntnis des klinischen Befundes waren.

Anders verhielt es sich an den anderen Schwellenwerten  $\leq$  IB vs.  $\geq$  IIA,  $\leq$  IIA vs.  $\geq$  IIB und  $\leq$  IIB vs. III/IV. Hier zeigte sich die klinische Untersuchung allen anderen Modalitäten überlegen. Lediglich an der Schwelle  $\leq$  IB vs.  $\geq$  IIA war die Sensitivität der MRT geringfügig höher als die der klinischen Untersuchung. Welches Verfahren im jeweiligen Einzelstadium geeigneter ist, soll im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

## **4.5 Diskussion der 5 Stadiengruppen**

### **4.5.1 FIGO IA**

Für die Interpretation der Stadiengruppe IA sei erneut darauf hingewiesen, dass nur eine geringe Fallzahl vorlag (n=22).

In dieser Stadiengruppe schnitt die klinische Untersuchung am besten ab. Weniger als ein Viertel der Patientinnen im Stadium IA wurden durch die klinische Untersuchung falsch klassifiziert. Diese Beobachtung ist auch vereinbar mit Werten von Silberer et al. [79]. CT und MRT klassifizierten in diesem Stadium dagegen sehr viele Patientinnen falsch (75% bzw. 50%), was die Aussagen von Lemke et al. unterstreicht, die den Einsatz von bildgebenden Verfahren zum Erkennen eines

Tumors im Stadium IA aufgrund seiner geringen Größe sehr kritisch sehen [47]. Dass die Palpation in diesem Stadium überlegen ist, liegt sehr wahrscheinlich an der Größe des Karzinoms. Zudem kann das Wissen um einen malignitätsverdächtigen Pap-Abstrich das Urteil des Kliniklers insofern verzerren, als dass er aufgrund der in diesem Stadium fehlenden makroskopischen Auffälligkeiten lediglich ein Stadium IA zu vergeben hat.

#### **4.5.2 FIGO IB**

Auch in der Stadiengruppe IB erbrachte die klinische Untersuchung bessere Resultate als MRT und CT, die im Vergleich etwa doppelt so viele Fehleinschätzungen verursachten. Die Fehlerrate der klinischen Untersuchung von 22.7% bei der Erkennung von IB-Tumoren deckte sich mit der von Forstner et al. berichteten Rate von 24% [26]. Anders als in einer retrospektiven Studie von Qin et al., die die klinischen und pathologischen Befunde von 818 operierten Zervixkarzinom-Patientinnen im Stadium IB-IIB untersuchten, dominierte in der vorliegenden Studie bei der klinischen Untersuchung im Stadium IB die Überschätzung [63].

Die von Kusmirek et al. in diesem Stadium beobachtete diagnostische Genauigkeit der MRT (Accuracy 95%) konnte mit der hier beschriebenen Studie nicht bestätigt werden [42]. Die Überlegenheit der MRT in der zuletzt genannten Studie könnte u.a. darin begründet liegen, dass die Befundung durch gynäkologisch spezialisierte Radiologen vorgenommen wurde, die deutlich sicherer in der Befundung von gynäkologischen Tumoren sind.

#### **4.5.3 FIGO IIA**

Die zuverlässige Identifizierung des Stadiums IIA und seine Abgrenzung zum Stadium IIB sind, wie bereits erwähnt, von besonderer Bedeutung, da sie die Grenzlinie zwischen zwei unterschiedlichen Therapiemodalitäten markieren.

Die klinische Untersuchung erwies sich zwar auch in diesem Stadium als das genaueste Stagingverfahren, erbrachte aber hier (im Vergleich der Stadien untereinander) den höchsten Anteil an Fehlklassifizierten (64.3%). Auch Kusmirek et al. berichteten einen Abfall der diagnostischen Genauigkeit der klinischen Untersuchung im Stadium IIA auf 35% [42]. Qin beschrieb einen ähnlichen Wert [63].

#### 4.5.4 FIGO IIB

Wird ein Karzinom im Stadium IIB fälschlicherweise zu niedrig eingestuft und leitlinienkonform operiert, kann nach Feststellung des tatsächlichen postoperativen Stadiums eine adjuvante Radiochemotherapie notwendig werden. Diese vermeidbare multimodale Therapie hat viele Nachteile für die Patientinnen, unter anderem erhöht sie deren Morbidität [42]. Langzeitkomplikationen wie Lymphödeme, sexuelle Dysfunktion oder Störung der Darmfunktion treten gehäuft auf [84].

MRT und CT erbrachten in diesem Stadium die schlechtesten Resultate unter allen Stadien. Die klinische Untersuchung konnte sich zwar positiv von den anderen Verfahren absetzen, führte aber dennoch in über der Hälfte der Fälle zum falschen Stadium. Auffallend ist, dass bei allen drei Verfahren hauptsächlich Unterschätzung vorlag, was wie eingangs erklärt besonders nachteilig ist. Auch Subak et al., die prospektiv 79 Patientinnen mittels CT und/oder MRT untersuchten und die Ergebnisse mit dem pathologischen Befund abglich, berichtet im Stadium IIB von hohen Raten an Unterschätzten durch beide Verfahren [81].

#### 4.5.5 FIGO III/IV

Aufgrund der geringen Fallzahl (n=7) in den zusammengefassten Stadien IIIA, IIIB, IVA und IVB ist die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Beobachtet wurde, dass alle Modalitäten ähnlich gut abschnitten mit Anteilen falsch Klassifizierter um die 30%. Dass die klinische Untersuchung auch in hohen Stadien gute Resultate erbrachte, ist bemerkenswert. Sowohl Forstner et al. als auch Silberer et al. beobachteten für die klinische Untersuchung in diesen Stadien deutlich höhere Fehlerraten von bis zu 80% [26, 79]. Auch Kasmirek berichtete einen Abfall der prädiktiven Genauigkeit der klinischen Untersuchung in höheren Stadien [42]. Die von Subak et al. aufgestellte Hypothese, die Wertigkeit bildgebender Verfahren nehme mit steigendem Stadium zu, ließ sich bei Betrachtung der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nicht nachvollziehen [81].

#### 4.6 Stärken und Schwächen

Die größte Schwäche besteht im retrospektiven Design der vorliegenden Studie. Zum einen ist dadurch eine Beeinflussung der radiologischen Befunde durch Kenntnis eines bereits bestehenden klinischen oder histologischen Befunds nicht auszuschließen. Zum anderen ist bei vorab bekanntem Bildgebungsbefund (z.B. bei Zuweisung von extern oder bei akzidenteller Diagnose) eine Beeinflussung des Ergebnisses der klinischen Stadieneinteilung möglich. Beides wäre bei prospektivem Design durch Verblindung der Untersucher vermeidbar. Zudem kann rückblickend ein systematischer Fehler im Sinne eines Selektions-Bias nicht sicher ausgeschlossen werden: da in dieser Studie nicht alle Patientinnen bildgebender Diagnostik unterzogen wurden und in der Regel die klinische Untersuchung vor jeglicher apparativer Diagnostik stattfindet, wäre denkbar, dass vor allem in schwierig diagnostizierbaren oder zweifelhaften Fällen eine CT oder MRT angeordnet wurde. Diese Überproportionierung an schwierigen Fällen könnte zu einer Verzerrung und Unterschätzung der tatsächlichen Leistung der bildgebenden Verfahren führen. Außerdem ist hervorzuheben, dass die an dieser Studie beteiligten Radiologen in ihrem Berufsalltag ein sehr breites Fachspektrum abdecken und nicht auf gynäkologische Radiologie alleine spezialisiert sind, wie dies in anderen Publikationen, in denen die Bildgebung bessere Resultate erzielte, der Fall war [9]. Mit zunehmender Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten steigen zudem die Anforderungen an die fachliche Kompetenz der Radiologen: je mehr und je präziser Pathologien visualisiert werden können, desto umfangreicher muss das Wissen um die Interpretation der dargestellten Befunde sein. Im Vergleich mit den vorbestehenden Daten der Publikation von Hancke et al. zeigten die radiologischen Untersuchungen ähnliche Ergebnisse, was nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, dass bis etwa zur Hälfte des Erhebungszeitraumes (2006) dieselben CT- und MRT-Geräte verwendet wurden, die Technik also gleich geblieben ist. Zudem besteht eine zeitliche Überschneidung der untersuchten Kollektive.

Ein weiterer Nachteil ist, dass nicht zu allen Patientinnen MRT- und CT-Befunde vorlagen. In manchen Fällen waren extern angefertigte Befundberichte möglicherweise nicht ins klinikinterne Dokumentationssystem eingepflegt worden und so bei der Erhebung nicht erfasst. Diese inhomogene Datenlage erschwert die genaue Einschätzung der bildgebenden Modalitäten.

Eine Stärke dieser Studie besteht in der Größe des Studienkollektivs. Bei einer Patientinnenzahl von 206 kann von aussagekräftigen Resultaten ausgegangen werden. Auch die Unizentrität dieser Studie kann als Vorteil betrachtet werden. Ein daraus resultierendes einheitliches Patientinnenkollektiv und die homogenen Untersuchungsverhältnisse erhöhen die Reliabilität der Ergebnisse. Dennoch muss auch hier angemerkt werden, dass die Inter- und Intraobservervariabilität -erhoben durch multizentrische Studiendesigns – damit nicht untersucht werden kann. Dies ist aber essentiell, für die Beurteilung einer diagnostischen Methode und der Frage nach einer flächendeckenden Einführung. Es sei an dieser Stelle nochmals daran erinnert, dass die aktuelle Version der FIGO Klassifikation keinen routinemäßigen Einsatz der Schnittbildverfahren vorsieht. Dennoch spiegeln die hier beschriebenen Daten den klinischen Alltag einer universitären Institution wider: Die rückläufige Inzidenz dieser Erkrankung und die entsprechend niedrige Fallzahl pro Jahr (ca. 30 operable Fälle) sind trotz technisch hochwertigster Ausstattung maßgebliche Faktoren, die die Qualität der Befundung beeinflussen.

#### **4.7 Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Schnittbildverfahren CT und MRT im Vergleich zur klinischen Untersuchung bei der präoperativen Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nicht überlegen, sondern zum Teil sogar unterlegen sind. Die Ergebnisse der Hauptanalyse am Gesamtkollektiv verdeutlichen, dass trotz einer relativ niedrigen Sensitivität die Zahl der korrekt Klassifizierten durch die klinische Untersuchung sehr hoch war. Beide Werte blieben von den Resultaten der apparativen Verfahren unerreicht. Trotz abweichender Ergebnisse in der Hauptanalyse am Subkollektiv bleibt festzuhalten, dass diese zwar aus rein statistischer Sicht aussagekräftiger wären, aufgrund der geringen Fallzahl von 55 jedoch weniger belastbar sind.

Gelebte Praxis an der Universitätsfrauenklinik Ulm und an vielen anderen großen onkologischen Zentren ist die Aufarbeitung der individuellen Fälle im Rahmen einer Tumorkonferenz. Hier wird jeder Fall durch einen Gynäkoonkologen vorgestellt und anschließend die Untersuchungsergebnisse, inklusive vorhandener Bildgebung interdisziplinär diskutiert. Die Stadieneinteilung und die daraus resultierende Therapieentscheidung der Einzelfälle wird also nicht, wie in den FIGO-Leitlinien

empfohlen, alleinig durch die klinische Untersuchung bestimmt, sondern im interdisziplinären Dialog von Gynäkoonkologen und Radiologen. Durch die Expertise und Zusammenarbeit beider Fachbereiche kann so letzten Endes die bestmögliche Versorgung der einzelnen Patientin gewährleistet werden. Als Ausblick sollte noch erwähnt werden, dass die Wertigkeit der Sonographie in dieser Studie nicht diskutiert wurde, aber nach neuesten Erkenntnissen durchaus vielversprechend zu sein scheint [24]. Die Aufnahme dieser Modalität in die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (ESGO) unterstreicht diese Aussage [21].

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, die diagnostische Leistung von klinischer Untersuchung, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) bei der präoperativen Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms zu vergleichen. Hierzu wurden retrospektiv 206 Patientinnen im Alter von 23-89 Jahren analysiert, die in den Jahren 2000 bis 2012 an der Universitätsfrauenklinik Ulm primär an einem Zervixkarzinom operiert wurden. Während präoperativ alle Patientinnen klinisch untersucht wurden, verfügte nur ein Teil über zusätzliche CT- (n=57) und/ oder MRT-Befunde (n=61/ n=26). Als Referenz bei der Beurteilung der verschiedenen Verfahren dienten die Befunde der histopathologischen Untersuchung. Die zur Diagnostik verwendeten Geräte entsprachen dem aktuellen technischen Standard, alle Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt.

Die Hauptanalyse dieser Arbeit, der Vergleich der verschiedenen Modalitäten an der Schwelle der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-Stadien  $\leq$  IIA versus  $\geq$  IIB, zeigte im Gesamtkollektiv einen Anteil von 73.3% korrekt Klassifizierten durch die klinische Untersuchung, 67.3% durch die CT und 56.0% durch die MRT. Sensitivität und Spezifität lagen bei 47.9% und 87.2% (klinische Untersuchung), 42.9% und 84.7% (CT) beziehungsweise 35.0% und 75.0% (MRT).

Im Subkollektiv der 55 Patientinnen, die mittels aller drei Staging-Verfahren beurteilt wurden, erbrachte die Hauptanalyse Werte von 72.7% korrekt Klassifizierter durch die CT-Untersuchung, 65.5% durch die klinische Untersuchung und 61.8% durch die MRT-Untersuchung. Die Sensitivität betrug für alle drei Verfahren 50%, die Spezifitätswerte lagen bei 93.1% (CT), 79.3% (klinische Untersuchung) und 72.4% (MRT).

In der Analyse der Schwellenwerte erwies sich die MRT überraschenderweise am sensitivsten für die Abgrenzung des Stadiums IA von allen höheren Stadien. Die klinische Untersuchung lag an dieser Schwelle nur knapp unter der Sensitivität der MRT und war an allen höheren Schwellen den anderen Verfahren überlegen. Auch die Betrachtung der einzelnen Stadiengruppen zeigte für die klinische Untersuchung die niedrigsten Werte von Fehlklassifizierung. Eine Ausnahme bildet das zusammengefasste Stadium III/IV, in dem alle drei Modalitäten ähnlich gute

Resultate erzielen. Insgesamt ließ sich bei allen Verfahren eine Tendenz zur Unterschätzung des Stadiums erkennen.

Diese Arbeit zeigt, dass im untersuchten Patientinnenkollektiv die klinische Untersuchung am besten geeignet war, präoperativ das korrekte FIGO-Stadium zu bestimmen. Dieses Ergebnis spricht für die hohe Qualität und Erfahrung der an der vorliegenden Studie beteiligten Kliniker. CT und MRT erzielten weniger gute Resultate als in vorbekannten Untersuchungen. Mögliche Ursache könnte die mangelnde Erfahrung beziehungsweise Spezialisierung der beurteilenden Radiologen sein. Trotz der in dieser Studie gezeigten Überlegenheit der klinischen Untersuchung, kann ihre Wertigkeit nicht absolut und ausschließlich betrachtet werden. Am geeignetsten dafür, die beste Therapiestrategie für den Individualfall zu entwickeln, scheint die Kombination mehrerer Staging-Verfahren und der anschließende interdisziplinäre Dialog von Radiologen und klinisch tätigen Gynäkologen zu sein.

Offen bleibt, wie sich die Frage nach dem zuverlässigsten Diagnostikum in Zukunft entwickeln wird. Durch die mittlerweile eingeführte Impfung gegen den Humanen Papillomavirus (HPV) wird die Inzidenz des Zervixkarzinoms weiter sinken, sodass die seltenere Begegnung mit diesen Fällen im klinischen Alltag zu einem Schwinden der Routine und damit auch der Qualität der klinischen Untersuchung führen wird. Demgegenüber steht der kontinuierliche technische Fortschritt der bildgebenden Verfahren. Weitere Studien werden also in einigen Jahren notwendig sein, um die Situation zu reevaluieren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J: Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 22: 2675–2686 (2011)
2. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, Forstner R, Hamm B, Kubik-Huch R, Lopez C, Manfredi R, McHugo J, Oleaga L, Togashi K, Kinkel K: Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 21: 1102–1110 (2011)
3. Benedet J L, Bender H, Jones H, Ngan H Y, Pecorelli S: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 70: 209–262 (2000)
4. Bernard H-U, Burk R D, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E-M: Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 401: 70–79 (2010)
5. Bipat S, Glas A S, Velden J van der, Zwinderman A H, Bossuyt P M ., Stoker J: Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 91: 59–66 (2003)
6. Bleker S M, Bipat S, Spijkerboer A M, van der Velden J, Stoker J, Kenter G G: The Negative Predictive Value of Clinical Examination With or Without Anesthesia Versus Magnetic Resonance Imaging for Parametrial Infiltration in Cervical Cancer Stages IB1 to IIA. *Int J Gynecol Cancer* 23: 193–198 (2013)
7. Bosch F X, de Sanjosé S: The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 23: 213–227 (2007)
8. Bourgioti C, Chatoupis K, Moulopoulos L A: Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer. *World J Radiol* 8: 342-354 (2016)
9. Bourgioti C, Chatoupis K, Rodolakis A, Antoniou A, Tzavara C, Koutoulidis

- V, Mouloupoulos L A: Incremental prognostic value of MRI in the staging of early cervical cancer: a prospective study and review of the literature. *Clin Imaging* 40: 72–78 (2016)
10. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V, WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 10: 321–322 (2009)
  11. Brocker K A, Alt C D, Eichbaum M, Sohn C, Kauczor H-U, Hallscheidt P: Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT. *Strahlentherapie und Onkol* 187: 611–618 (2011)
  12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch F X, de Sanjosé S: Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 202: 1789–1799 (2010)
  13. Burd E M: Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 16: 1–17 (2003)
  14. Chelimo C, Woldes T A, Cameron L D, Elwood J M: Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect* 66: 207–217 (2013)
  15. Chen T, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Luttmann S, Waldmann A, Brenner H, Gekid Cancer Survival Working Group: Survival of cervical cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *Acta Oncol* 51: 915–921 (2012)
  16. Chow E P F, Machalek D A, Tabrizi S N, Danielewski J A, Fehler G, Bradshaw C S, Garland S M, Chen M Y, Fairley C K: Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis* 17: 68–77 (2017)
  17. Cohen J G, Kapp D S, Shin J Y, Urban R, Sherman A E, Chen L, Osann K, Chan J K: Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival

- outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 203: 347.e1-347.e6 (2010)
18. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Düber C, Battista M J, Hötker A M: The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging* 8: 471–481 (2017)
  19. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.: S2-Leitlinie Gynäkologie: HPV-Infektion des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV- Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/027. . [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-027\\_S2\\_IDA\\_Praevention\\_Diagnostik\\_Therapie\\_HPV-Infektion\\_weiblicher\\_Genitale\\_2009-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027_S2_IDA_Praevention_Diagnostik_Therapie_HPV-Infektion_weiblicher_Genitale_2009-abgelaufen.pdf) (24. 10.2017)
  20. Dössel O: MR-Tomographie. In: Dössel O (Hrsg.) *Bildgebende Verfahren in der Medizin: Von der Technik zur medizinischen Anwendung* 1. Auflage., Springer, Berlin Heidelberg New York, 278–366 (2000)
  21. European Society of Gynecological Oncology: Algorithms for management of cervical cancer. . <http://ebooks.esgo.org/Cervical-Cancer-Algorithms/index.html#p=1> (29. 11.2017)
  22. Expert Panel on Radiation Oncology–Gynecology:, Gaffney D, Erickson B, Jhingran A, Mayr N, Puthawala A, Cardenes H R, Elshaikh M A, Gullett N, Kidd E, Lee L J, Moore D, Rao G G, Small Jr W, Varia M A, Wahl A O, Wolfson A H, Yashar C M, Yuh W: American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria ADVANCED CERVICAL CANCER. . <https://acsearch.acr.org/docs/70544/Narrative/> (26. 10.2017)
  23. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin D M, Forman D, Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136: E359–E386 (2015)
  24. Fischerová D: [Cervical cancer staging - preoperative assessment of tumor extent (a review of the most recent ultrasound studies)]. *Ces Gynkol* 79: 436–446 (2014)
  25. 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* 98: 2028–2038 (2003)
26. Forstner R, Graf A: Bildgebende Diagnostik im Staging gynäkologischer Karzinome. *Radiologe* 39: 610–618 (1999)
27. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs -Richtlinie / KFE-RL). . [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1292/KFE-RL\\_2016-04-21\\_iK-2017-01-01\\_AT-08-07-2016-B2.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1292/KFE-RL_2016-04-21_iK-2017-01-01_AT-08-07-2016-B2.pdf) (25. 10.2017)
28. Gemeinsamer Bundesausschuss Stabsabteilung Öffentlichkeitsarbeit und Kommunikation: Pressemitteilung Nr. 38/ 2016: Eckpunkte für zukünftiges Screening auf Gebärmutterhalskrebs geändert. . [https://www.g-ba.de/downloads/34-215-641/38-2016-09-15\\_KFE-RL\\_Eckpunkte Zervix.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/34-215-641/38-2016-09-15_KFE-RL_Eckpunkte_Zervix.pdf) (25. 10.2017)
29. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. . <http://www.gekid.de>
30. Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U: GYNÄKOLOGISCHE ZYTODIAGNOSTIK DER ZERVIX: Münchner Nomenklatur III. . [http://www.bvf-nordrhein.de/pdf/downloads/10/Muenchner\\_Nomenklatur\\_Frauenarzt.pdf](http://www.bvf-nordrhein.de/pdf/downloads/10/Muenchner_Nomenklatur_Frauenarzt.pdf) (24. 10.2017)
31. Gross G, Becker N, Brockmeyer N H, Esser S, Freitag U, Gebhardt M, Gissmann L, Hillemanns P, Grundhewer H, Ikenberg H, Jessen H, Kaufmann A, Klug S, Klußmann J P, Nast A, Pathirana D, Petry K U, Pfister H, Röllinghof U, Schneede P, Schneider A, Selka E, Singer S, Smola S, Sporbeck B, von Knebel Doeberitz M, Wutzler P: Kurzfassung der S3-Leitlinie: Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien, aktueller Stand: 12/2013, AWMF-Register Nr. 082/002. . [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-002k\\_Impfprävention\\_HPV\\_assoziierter\\_Neoplasien\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002k_Impfprävention_HPV_assoziierter_Neoplasien_2013-12.pdf) (24.

- 10.2017)
32. Hancke K, Heilmann V, Straka P, Kreienberg R, Kurzeder C: Pretreatment staging of cervical cancer: is imaging better than palpation?: Role of CT and MRI in preoperative staging of cervical cancer: single institution results for 255 patients. *Ann Surg Oncol* 15: 2856–2861 (2008)
  33. zur Hausen H: Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1288: F55-F78 (1996)
  34. 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* 13: 791–803
  35. Hoffman M S, Cardosi R J, Roberts W S, Fiorica J V, Grendys E C, Griffin D: Accuracy of pelvic examination in the assessment of patients with operable cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 190: 986–993 (2004)
  36. Horn L-C, Einkenkel J, Höckel M, Kölbl H, Kommos F, Lax S F, Reich O, Riethdorf L, Schmidt D: Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri. *Pathologe* 28: 249–260 (2007)
  37. Horn L-C, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C: Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren. *Pathologe* 32: 239–243 (2011)
  38. Hricak H, Gatsonis C, Chi D S, Amendola M A, Brandt K, Schwartz L H, Koelliker S, Siegelman E S, Brown J J, McGhee R B, Iyer R, Vitellas K M, Snyder B, Long H J, Fiorica J V, Mitchell D G: Role of imaging in pretreatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. *J Clin Oncol* 23: 9329–9337 (2005)
  39. König K, Gätje R, Süß J, Scharl A, Bareiter T: Gynäkologische Praxis. In: Kaufmann M, Costa S, Scharl A (Hrsg.) *Die Gynäkologie* 2. Auflage., Springer Medizin, Heidelberg, 715–732 (2006)

40. Kraljević Z, Visković K, Ledinsky M, Zadavec D, Grbavac I, Bilandzija M, Soljacić-Vranes H, Kuna K, Klasnić K, Krolo I: Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. *Coll Antropol* 37: 561–568 (2013)
41. Kühn W: Kolposkopie zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Pathologe* 32: 497–504 (2011)
42. Kusmirek J, Robbins J, Allen H, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski E A: PET/CT and MRI in the imaging assessment of cervical cancer. *Abdom Imaging* 40: 2486–2511 (2015)
43. Laboratory of Tumor Virus Biology N-V O A-8610-3067: File:Papilloma Virus (HPV) EM.jpg. .  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma\\_Virus\\_\(HPV\)\\_EM.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma_Virus_(HPV)_EM.jpg)  
(02. 11.2017) This image is a work of the National Institutes of Health, part of the United States Department of Health and Human Services. As a work of the U.S. federal government, the image is in the public domain.
44. Lea J S, Lin K Y: Cervical Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39: 233–253 (2012)
45. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF ): Konsultationsfassung: Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion, 2016, AWMF Registernummer: 015/027OL. .  
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html> (24. 10.2017)
46. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF ): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL. . [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/LL\\_Zervixkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/LL_Zervixkarzinom_Langversion_1.0.pdf) (21.09.2018)
47. Lemke U, Hamm B: Prätherapeutische Diagnostik des Zervixkarzinoms. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 181: 433–440 (2009)

48. Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S: Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 - Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73: 227–238 (2013)
49. Marin F, Plesca M, Bordea C I, Moga M A, Blidaru A: Types of radical hysterectomies : From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life* 7: 172–176 (2014)
50. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N: Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28: iv72-iv83 (2017)
51. Mensink G B M, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C: Übergewicht und Adipositas in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 56: 786–794 (2013)
52. Mitchell D G, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, Schwartz L H, Woodward P, Pannu H, Hricak H: Early Invasive Cervical Cancer: Tumor Delineation by Magnetic Resonance Imaging, Computed Tomography, and Clinical Examination, Verified by Pathologic Results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 24: 5687–5694 (2006)
53. Munoz N, Castellsagué X, de González A B, Gissmann L: Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24: S1–S10 (2006)
54. Narayan K, Lin M Y: Staging for cervix cancer: Role of radiology, surgery and clinical assessment. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29: 833–844 (2015)
55. Novelline R: Die bildgebenden Verfahren der Radiologie. In: Squire L (Begründerin) (Hrsg.) *Squire's Radiologie Grundlagen der klinischen Diagnostik* 2. Auflage., Schattauer, Stuttgart, 13–39 (2007)
56. Ostör A G: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12: 186–192 (1993)
57. Özsarlak Ö, Tjalma W, Schepens E, Corthouts B, de Beeck B O, Marck E Van, Parizel P M, Schepper A M De: The correlation of preoperative CT, MR

- imaging, and clinical staging (FIGO) with histopathology findings in primary cervical carcinoma. *Eur Radiol* 13: 2338–2345 (2003)
58. Pannu H K, Corl F M, Fishman E K: CT Evaluation of Cervical Cancer: Spectrum of Disease. *RadioGraphics* 21: 1155–1168 (2001)
59. Pannu H K, Fishman E K: Evaluation of cervical cancer by computed tomography: Current status. *Cancer* 98: 2039–2043 (2003)
60. Pecorelli S, Odicino F: Cervical cancer staging. *Cancer J* 9: 390–394
61. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F: Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix, 105: 107–108 (2009)
62. Prasad T V, Thulkar S, Hari S, Sharma D N, Kumar S: Role of computed tomography (CT) scan in staging of cervical carcinoma. *Indian J Med Res* 139: 714–719 (2014)
63. QIN Y, PENG Z, LOU J, LIU H, DENG F, ZHENG Y: Discrepancies between clinical staging and pathological findings of operable cervical carcinoma with stage IB-IIB: A retrospective analysis of 818 patients. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 49: 542–544 (2009)
64. Quinn M A, Benedet J L, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman W T, Heintz A P M, Ngan H Y S, Pecorelli S: Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 Suppl 1: S43-S103 (2006)
65. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G: Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: Pathogenesis to prevention. *Biomed Pharmacother* 70: 103–110 (2015)
66. Rieck T, Feig M, Wichmann O: HPV-Impfquoten im Regionalvergleich: Eine Sekundärdatenanalyse aus der KV-Impfsurveillance. .  
[http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/64/VA-64-2016-HPV-Impfung-Bericht-V2\\_1.pdf](http://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/64/VA-64-2016-HPV-Impfung-Bericht-V2_1.pdf) (24. 10.2017)
67. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Epidemiologisches Bulletin 25. April 2016 / Nr. 16. .  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16\\_16](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/16_16).

- pdf?\_\_blob=publicationFile (24. 10.2017)
68. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Epidemiologisches Bulletin 29. August 2016 / Nr. 34. .  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile) (24. 10.2017)
69. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Können auch Jungen von einer Impfung gegen HPV profitieren?. .  
<http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ05.html> (24. 10.2017)
70. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. (2010)
71. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2011/2012, 10. Aufl. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin (2015)
72. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch F X, de Sanjosé S, Dillner J, Gram I T, Tjønneland A, Munk C, Pala V, Palli D, Khaw K-T, Barnabas R V, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Fagherazzi G, Kaaks R, Lukanova A, Steffen A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Klinaki E, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita H B A, Peeters P H, Lund E, Weiderpass E, Redondo M L, Sánchez M-J, Tormo M-J, Barricarte A, Larrañaga N, Ekström J, Hortlund M, Lindquist D, Wareham N, Travis R C, Rinaldi S, Tommasino M, Franceschi S, Riboli E: Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J cancer* 135: 453–466 (2014)
73. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch F X: Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7: 453–459 (2007)
74. Schiffman M, Castle P E, Jeronimo J, Rodriguez A C, Wacholder S: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 370: 890–907 (2007)

75. Schneider A: Kolposkopie. In: Schneider A (Hrsg.) Primäre, sekundäre und tertiäre Prävention des Zervixkarzinoms 2. Ausgabe., Endo-Press GmbH, Tuttlingen (2015)
76. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K: Halteapparat der Gebärmutter. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (Hrsg.) Prometheus Lernatlas der Anatomie, Band: Innere Organe 2. Auflage., Thieme, Stuttgart, 384–385 (2009)
77. Seifert U, Klug S J: Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 57: 294–301 (2014)
78. Siddall K A, Rubens D J: Multidetector CT of the Female Pelvis. Radiol Clin North Am 43: 1097–1118 (2005)
79. Silberer H, Wölber L, Fuchs L, Schwarz J: Prätherapeutische Bestimmung des Tumorstadiums bei Patientinnen mit Zervixkarzinom - Vergleich von klinischer Untersuchung, NMR und CT. Geburtshilfe Frauenheilkd 67: 837–842 (2007)
80. Singh N, Arif S: Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. Int J Gynecol Cancer 14: 741–750 (2004)
81. Subak L L, Hricak H, Powell C B, Azizi L, Stern J L: Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. Obstet Gynecol 86: 43–50 (1995)
82. Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, Abe M, Hirashima Y: The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: A review. J Obstet Gynaecol Res 43: 617–626 (2017)
83. Testa A C, Di Legge A, De Blasis I, Cristina Moruzzi M, Bonatti M, Collarino A, Rufini V, Manfredi R: Imaging techniques for the evaluation of cervical cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 28: 741–768 (2014)
84. Thomeer M G, Gerestein C, Spronk S, van Doorn H C, van der Ham E, Hunink M G: Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-

- analysis. *Eur Radiol* 23: 2005–2018 (2013)
85. Torre L A, Bray F, Siegel R L, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65: 87–108 (2015)
86. Uppot R N: Impact of Obesity on Radiology. *Radiol Clin North Am* 45: 231–246 (2007)
87. Walboomers J M M, Jacobs M V., Manos M M, Bosch F X, Kummer J A, Shah K V., Snijders P J F, Peto J, Meijer C J L M, Munoz N: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12–19 (1999)
88. Wang N, Guan Q-L, Wang K, Zhou X, Gao C, Yang H-T, Ni T-G: Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 283: 103–108 (2011)
89. Wang S S, Sherman M E, Hildesheim A, Lacey J V., Devesa S: Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 100: 1035–1044 (2004)
90. Wittekind C: Cervix uteri. In: Wittekind C (Hrsg.) *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* 8. Auflage., Wiley-VCH, Weinheim, 216–221 (2017)
91. Wittekind C: Einleitung. In: Wittekind C (Hrsg.) *TNM: Klassifikation maligner Tumoren* 8. Auflage., Wiley-VCH, Weinheim, 1–24 (2017)
92. Wittekind C: Erläuterungen - allgemeiner Teil. In: Wittekind C, Compton C, Brierley J, Sobin L H (Hrsg.) *TNM-Supplement - Erläuterungen zur einheitlichen Anwendung* 4. Auflage., John Wiley & Sons, 1–34 (2013)
93. Zapf S, Halbsguth A, Schweden F, Klose K, Lochner B, Beck T, Friese K, Kreienberg R: Problem of pretherapeutic staging of cervical carcinoma. Studies of the diagnostic value of computerized tomography and magnetic resonance tomography in comparison with gynecologic palpation findings and pathologic-anatomic diagnosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 47: 838–842 (1987)
94. Zhang L, Huang H, Zhang L, Hou T, Wu S, Huang Q, Song L, Liu J: URG4

- overexpression is correlated with cervical cancer progression and poor prognosis in patients with early-stage cervical cancer. *BMC Cancer* 14: 885-896 (2014)
95. Zhang X, Zhang L, Tian C, Yang L, Wang Z: Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG* 121: 664–674 (2014)
96. Zigras T, Lennox G, Willows K, Covens A: Early Cervical Cancer: Current Dilemmas of Staging and Surgery. *Curr Oncol Rep* 19: 51-62 (2017)

## Anhang

Im Rahmen dieser Doktorarbeit entstand ein Poster zum Thema *Is clinical staging of cervical cancer still better than imaging?*, das vom European Gynaecological Oncology Congress 2017 in Wien angenommen und dort präsentiert wurde.

### Zusätzliche Tabellen

**Tabelle 26: Stadiengenauer Vergleich von klinischer und histopathologischer Stadieneinteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom (Gesamtkollektiv, n=206, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit; %= relative Häufigkeit; IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IVA = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

		FIGO histopathologisch											Gesamt	
		IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB		
FIGO klinisch	IA1	n	11	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	14
		%	5.3%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.8%
	IA2	n	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
		%	0.5%	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%
	IB1	n	2	2	58	10	2	0	20	0	0	0	0	94
		%	1.0%	1.0%	28.2%	4.9%	1.0%	0.0%	9.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	45.6%
	IB2	n	0	0	3	9	0	1	10	0	0	0	0	23
		%	0.0%	0.0%	1.5%	4.4%	0.0%	0.5%	4.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	11.2%
	IIA1	n	1	0	0	3	2	3	6	0	0	0	0	15
		%	0.5%	0.0%	0.0%	1.5%	1.0%	1.5%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	7.3%
	IIA2	n	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	4
		%	0.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%
	IIB	n	0	0	5	7	1	3	28	0	1	0	1	46
		%	0.0%	0.0%	2.4%	3.4%	0.5%	1.5%	13.6%	0.0%	0.5%	0.0%	0.5%	22.3%
	IIIA	n	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%
	IIIB	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
IVA	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	5	
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.9%	0.5%	2.4%	
IVB	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
Gesamt	n	15	7	66	31	6	8	66	0	1	4	2	206	
	%	7.3%	3.4%	32.0%	15.0%	2.9%	3.9%	32.0%	0.0%	0.5%	1.9%	1.0%	100.0%	

**Tabelle 27: Stadiengenauer Vergleich von MRT-(Magnetresonanztomographie)- und histopathologischer Stadieneinteilung (n=87, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit; %= relative Häufigkeit; IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IVA = FIGO-Stadien Tabelle 5

			FIGO histopathologisch											
			IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	Gesamt
FIGO MRT	Nicht beurteil- bar	n	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	3
		%	0.0%	0.0%	2.3%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.4%
	IA1	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	IA2	n	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%
	IB1	n	1	0	14	2	2	0	6	0	1	0	0	26
		%	1.1%	0.0%	16.1 %	2.3%	2.3%	0.0%	6.9%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	29.9%
	IB2	n	0	0	2	3	0	1	8	0	0	0	0	14
		%	0.0%	0.0%	2.3%	3.4%	0.0%	1.1%	9.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	16.1%
	IIA1	n	0	0	1	0	0	0	5	0	0	0	0	6
		%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	5.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	6.9%
	IIA2	n	0	0	2	2	0	2	6	0	0	0	0	12
		%	0.0%	0.0%	2.3%	2.3%	0.0%	2.3%	6.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	13.8%
	IIB	n	0	0	2	1	1	2	8	0	0	1	0	15
		%	0.0%	0.0%	2.3%	1.1%	1.1%	2.3%	9.2%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	17.2%
	IIIA	n	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%
	IIIB	n	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.1%
IVA	n	0	0	1	3	0	0	0	0	0	3	1	8	
	%	0.0%	0.0%	1.1%	3.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.4%	1.1%	9.2%	
IVB	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	
Gesamt	n	2	0	24	12	3	5	35	0	1	4	1	87	
	%	2.3%	0.0%	27.6 %	13.8 %	3.4%	5.7%	40.2 %	0.0%	1.1%	4.6%	1.1%	100.0%	

**Tabelle 28: Stadiengenauer Vergleich von CT-(Computertomographie)- und histopathologischer Stadieneinteilung (n=118, Universitätsfrauenklinik Ulm, 2000-2012)**

Legende: n= absolute Häufigkeit; %= relative Häufigkeit; IA1, IA2, IB1, IB2, IIA1, IIA2, IIB, IIIA, IVA = FIGO-Stadien vgl. Tabelle 5

			FIGO histopathologisch											
			IA1	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	Gesamt
FIGO CT	Nicht beurteil- bar	n	1	1	6	2	0	0	7	0	0	0	0	17
		%	0.8%	0.8%	5.1%	1.7%	0.0%	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.4%
	IA1	n	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	3
		%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.5%
	IA2	n	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%
	IB1	n	1	0	12	3	2	0	7	0	0	0	0	25
		%	0.8%	0.0%	10.2%	2.5%	1.7%	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	21.2%
	IB2	n	1	0	7	8	1	2	6	0	0	0	0	25
		%	0.8%	0.0%	5.9%	6.8%	0.8%	1.7%	5.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	21.2%
	IIA1	n	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%
	IIA2	n	0	0	2	5	0	2	8	0	0	0	1	18
		%	0.0%	0.0%	1.7%	4.2%	0.0%	1.7%	6.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	15.3%
	IIB	n	0	0	3	3	0	0	7	0	0	1	0	14
		%	0.0%	0.0%	2.5%	2.5%	0.0%	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	11.9%
	IIIA	n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	IIIB	n	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
		%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	1.7%
IVA	n	1	0	0	0	0	1	5	0	0	2	1	10	
	%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	4.2%	0.0%	0.0%	1.7%	0.8%	8.5%	
IVB	n	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	
Gesamt	n	4	2	33	22	3	5	43	0	0	4	2	118	
	%	3.4%	1.7%	28.0%	18.6%	2.5%	4.2%	36.4%	0.0%	0.0%	3.4%	1.7%	100.0%	

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Dr. med. Dr. univ. Peter Widschwendter bedanken für die stetige fachliche und moralische Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. Katharina Hancke danke ich für die Überlassung des Themas.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. Friedl, der mir bei jeglichen Herausforderungen der Statistik eine kompetente und freundliche Hilfe war.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre langjährige Unterstützung und ihren liebevollen Beistand in allen Lebenslagen.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.