

Isabel-Marie Nolte

Dr. med. dent.

## **Prognostische Faktoren des Zervixkarzinoms im Stadium Ib und Evaluation von Risikogruppen, die potentiell von einer postoperativen Radiochemotherapie profitieren.**

Fach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Michael Eichbaum

Das Zervixkarzinom ist weltweit der zweithäufigste maligne Tumor der Frau und Gegenstand aktueller Forschung. Die Abgrenzung möglicher Prognosefaktoren ist noch immer unzureichend. Insbesondere ist die Frage noch nicht ausreichend beantwortet, welche Rolle die adjuvante Radiotherapie in der Therapie des Zervixkarzinoms spielt.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die retrospektive Analyse der Daten von 105 Zervixkarzinom Patientinnen die in den Jahre 2000- 2010 an der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg behandelt wurden.

Ziel der Studie war es, Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms zu evaluieren, die Einfluss auf rezidivfreies- bzw. Gesamtüberleben haben.

Außerdem sollte der Einfluss einer adjuvanten Radiotherapie auf die Prognose der Patientin ermittelt werden.

Material und Methode: Alle Patientinnen befanden sich im Stadium pT1b und unterzogen sich einer radikalen Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie. Bei allen Patientinnen handelte es sich um ein primäres Zervixkarzinom.

Die 105 Patientinnen wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe A bestand aus 70 Patientinnen, die nach erfolgter radikaler Hysterektomie keine adjuvante Radiotherapie erhielten. Gruppe B setzte sich aus 35 Patientinnen zusammen, die postoperativ radiotherapiert wurden.

Folgende mögliche prognostische Faktoren wurden untersucht: Alter der Patientin bei Erstdiagnose, Histologie des Tumors, pTNM Stadium, FIGO Stadium, Nodalstatus, Lymphangiosis carcinomatosa, Größe des Tumors, Infiltrationstiefe des Tumors, Residualstatus und Grading .

Ergebnisse: Das mediane Alter der Patientin bei Erstdiagnose lag bei 44 Jahren und stellte sich als nicht signifikanter Prognosefaktor heraus ( $p=0,65$ )

Histologisch waren die Karzinome zu 70% Plattenepithelkarzinome, zu 27% Adenokarzinome und zu 3% kleinzellige Karzinome. Bezüglich der Rezidivrate bestand zwischen den einzelnen histologischen Typen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,61$ ).

Die Differenzierungsgrade der Tumore unterschieden sich zwischen den Gruppen A und B kaum ( $p=0,92$ ). Den kleinsten Anteil machten gut differenzierte Karzinome aus, ca. 14%. Mäßig- und schlecht differenzierte Karzinome fanden sich fast gleich häufig (40% bzw. 44%). Ein Einfluss des Differenzierungsgrades auf die Prognose der Patientin konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden ( $p=0,39$ ).

Die unvollständige Resektion (R1) gilt allgemein als ungünstiger prognostischer Faktor in Bezug auf rezidivfreies- und Gesamtüberleben. Es zeigte sich im eigenen Kollektiv – bei kleiner Fallzahl (n=7) - aber kein signifikanter Einfluss des Residualstatus auf die Prognose der Patientinnen (p=0,29).

Die Infiltrationstiefe konnte ebenfalls nicht als Prognosefaktor bestätigt werden (p=1,00).

Die Tumorgöße spielte insofern eine Rolle, als dass sich in Gruppe B signifikant größere Tumore befanden als in Gruppe A (p=0,04). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivrate kleiner oder großer Tumore (p=0,10). Es zeigte sich allerdings, dass Patientinnen, die in der Nachbeobachtungszeit Rezidive entwickelten, postoperativ eine mediane Tumorgöße von 3,5 cm aufwiesen, während Patientinnen die rezidivfrei blieben lediglich eine mediane Tumorgöße von 1,5 cm aufwiesen.

Die wichtige Rolle des Nodalstatus als Prognosefaktor bestätigte sich in dieser Studie. Es zeigte sich, dass nodal positive Patientinnen eine signifikant höhere Rezidivrate aufwiesen als Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (p=0,0039). Nodal positive Patientinnen wurden zudem signifikant häufiger bestrahlt als nodal negative (0,0001). In der multivariaten Analyse hatte die Radiotherapie allerdings keinen Einfluss auf die Rezidivrate nodal positiver Patientinnen.

Patientinnen mit Lymphangiosis carcinomatosa wiesen signifikant höhere Rezidivraten auf als Patientinnen ohne Lymphangiosis (p=0,0061), wobei erstere häufiger postoperativ bestrahlt wurden (p=0,0059).

Patientinnen, die adjuvant radiotherapiert wurden, zeigten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als Patientinnen ohne Radiotherapie (p=0,0017). Allerdings lagen in der Gruppe mit adjuvanter Radiotherapie signifikant mehr Patientinnen mit Risikofaktoren wie positivem Nodalstatus und Lymphangiosis carcinomatosa vor als in der Gruppe ohne adjuvante Radiotherapie, daher muss dieses Ergebnis auf Grund dieses Selektionsbias entsprechend kritisch betrachtet werden.

#### Schlussfolgerung:

Als Prognosefaktor, der die Rezidivrate beeinflussen kann, bestätigt sich der Nodalstatus. In dieser Studie zeigte sich allerdings, dass der Lymphangiosis carcinomatosa eine ebenso große Bedeutung zugemessen werden sollte. Beide Faktoren begünstigen die Entstehung eines lokoregionäres Rezidivs oder einer Fernmetastasierung.

Es konnte damit eine Niedrigrisikogruppe (N0L0) von einer Hochrisikogruppe (N1 u/o L1) unterschieden werden, in welcher sich die 10-Jahres-rezidivfreie Zeit von 93,3% auf 71,4% verringerte.

Die Rolle der adjuvanten Radiotherapie in der Therapie des Zervixkarzinoms konnte durch diese Studie nicht eindeutig festgelegt werden. Die oben genannten Risikofaktoren waren in den Gruppen der Patientinnen inhomogen verteilt, sodass eine Aussage bezüglich des Benefit der Radiotherapie nicht getroffen werden kann.

Durch den retrospektiven Charakter dieser Studie war es nicht möglich, Gruppen mit ähnlichem Patientenkollektiv zu beschreiben, deren Ergebnisse besser vergleichbar gewesen wären. Um die Frage zu klären, welche Patientinnen mit unterschiedlichen Risikofaktoren von einer adjuvanten Radiotherapie profitieren, müssen prospektive, randomisierte Studien folgen.

