

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

(Direktor: Prof. Dr. med. habil. W. Straube)  
der Medizinischen Fakultät der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Nutzen der bildgebenden und labortechnischen Verfahren  
zum Fernmetastasenausschluss beim  
primär diagnostizierten Zervix- und Endometriumkarzinom

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2003

vorgelegt von:  
Hans Heyer  
geb. am: 30.07.1972  
in: Blankenburg / Harz

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heyo K. Kroemer

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Günter Köhler

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Harald Sommer

Ort: Universitätsfrauenklinik Greifswald

Tag der Disputation: 06.07.2004

1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen .....	6
1.1. Einführung und Fragestellung .....	6
1.2. Beurteilungskriterien für medizinische Tests.....	6
1.2.1. Sensitivität und Spezifität.....	6
1.2.2. Die Likelihood ratio zur Bewertung eines diagnostischen Verfahrens.....	7
1.3.1. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms .....	10
1.3.2. Histopathologie des Endometriumkarzinoms .....	10
1.3.3. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms .....	12
1.3.4. Prognosefaktoren.....	12
1.3.5. Therapie des Endometriumkarzinoms.....	14
1.3.5.1. Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms .....	15
1.3.5.2. Die Strahlentherapeutische Behandlung des Endometriumkarzinoms .....	16
1.3.5.3. Die Chemotherapie des Endometriumkarzinoms.....	17
1.3.5.4. Die Hormontherapie des Endometriumkarzinoms .....	17
1.3.6. Klinisches Staging vor der Behandlung des Endometriumkarzinoms .....	18
1.4. Zervixkarzinom .....	20
1.4.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms.....	20
1.4.2. Histopathologie des Zervixkarzinoms.....	20
1.4.3. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms .....	21
1.4.4. Prognosefaktoren für das Zervixkarzinom.....	22
1.4.5. Therapie des Zervixkarzinoms .....	22
1.4.6. Klinisches Staging vor der Behandlung des Zervixkarzinoms .....	25
1.5. Tumormarker und Leberenzyme als Parameter zum Metastasennachweis.....	26
1.5.1. Wertigkeit der Tumormarker zur Erkennung von Metastasierungen beim Zervix- oder Endometriumkarzinom.....	26
1.5.2. Wertigkeit der Leberenzyme zur Diagnostik von Lebermetastasen .....	28
2. Material und Methoden .....	31
2.1. Erhebung der Patientendaten.....	31
2.2. Datenauswertung .....	32
2.3. statistische Methoden .....	36
2.4. Methodenkritik .....	36
3. Ergebnisse .....	39
3.1.1. Stadienverteilung aller ausgewerteten Patientinnen mit Endometriumkarzinom ..	39

3.1.2. Stadienverteilung aller operativ behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom.....	40
3.1.3. Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom .....	41
3.1.3.1. Allgemeine Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom .....	41
3.1.3.2. Stadienabhängige Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom .....	41
3.1.4. Ergebnisse der Untersuchungsverfahren zur Überprüfung auf das Vorliegen von Fernmetastasen .....	43
3.1.4.1. Ergebnisse der Röntgenuntersuchung des Thorax .....	43
3.1.4.2. Ergebnisse der Computertomographie .....	44
3.1.4.3. Ergebnisse der nierensonographischen Untersuchungen .....	46
3.1.4.4. Ergebnisse der intravenösen Kontrastmittelurogramme .....	46
3.1.4.5. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie.....	47
3.1.4.6. Ergebnisse der Abdomensonographie .....	48
3.2.1. Stadienverteilung aller ausgewerteten Patientinnen mit Zervixkarzinom.....	49
3.2.2. Stadienverteilung aller operativ behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom ...	50
3.2.3.1. Allgemeine Prävalenz von Fernmetastasen beim Zervixkarzinom.....	51
3.2.3.2. Stadienabhängige Prävalenz von Fernmetastasen beim Zervixkarzinom .....	51
3.2.4. Ergebnisse der Untersuchungsverfahren zur Überprüfung auf das Vorliegen von Fernmetastasen .....	52
3.2.4.1. Ergebnisse der Röntgenuntersuchung des Thorax .....	53
3.2.4.2. Ergebnisse der Computertomographie .....	54
3.2.4.3. Ergebnisse der nierensonographischen Untersuchungen .....	56
3.2.4.4. Ergebnisse der intravenösen Kontrastmittelurogramme .....	57
3.2.4.5. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie.....	58
3.3.1. Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen von Alat, Asat, De-Ritis- Quotienten, AP und Gamma-GT bei hepatogen und nicht hepatogen metastasierten Patientinnen.....	61
3.3.2. Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen von CASA, CA 15-3, CA 19- 9, CA 125, CA 72-4, CA 54-9, CEA und SCC bei metastasierten und nicht fernmetastasierten Patientinnen.....	70
3.4. Likelihood ratio aus Sensitivität und Spezifität möglicher Untersuchungen beim Zervix- und Endometriumkarzinom.....	75
4. Diskussion .....	81

4.1. Stadienverteilung im Patientenkollektiv und Prävalenz der Fernmetastasierung beim Endometriumkarzinom.....	81
4.2. Stadienverteilung im Patientenkollektiv und Prävalenz der Fernmetastasierung beim Zervixkarzinom .....	83
4.3. Nutzen des prätherapeutischen Stagings beim Endometrium- und Zervixkarzinom....	86
4.3.1. Prätestchancen von Fernmetastasen beim Endometrium- und Zervixkarzinom....	86
4.3.2. Likelihood ratio und prädiktiver Wert möglicher Untersuchungen beim Zervix- und Endometriumkarzinom.....	88
4.3.2.1. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Lebermetastasen .....	88
4.3.2.2. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Lungenmetastasen .....	91
4.3.2.3. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Knochenmetastasen .....	93
4.3.2.4. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Nierenmetastasen.....	94
4.4. Aussagekraft der angewandten diagnostischen Verfahren zur Metastasensuche .....	96
4.5. Kosten – Nutzenverhältnis diagnostischer Verfahren.....	99
4.6. Leberenzyme als Marker für hepatogene Metastasierung.....	102
4.7. Tumormarker als prognostische Kriterien für Fernmetastasierungen.....	104
5. Zusammenfassung.....	108
6. Literaturverzeichnis.....	111

## 1. Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen

### 1.1. Einführung und Fragestellung

Zahlreiche Untersuchungs- und Testmethoden stehen dem Kliniker zur Diagnosefindung zur Verfügung. Die Bestrebungen zur höchstmöglichen Diagnosesicherheit und bestmöglicher Dokumentation scheinen den Einsatz vielfältiger Untersuchungsverfahren zu rechtfertigen. Jedoch nicht jeder eingesetzte Test liefert dem Arzt ein Zugewinn an Informationen. Zwei weitere wesentliche Faktoren zur Begrenzung diagnostischer Verfahren sind die Belastung des Patienten und die Kostenexplosion im Gesundheitswesen. Eine gezielte Auswahl der nötigen und nutzbringenden Untersuchungen ist daher zu fordern.

Zur Beurteilung von Testverfahren stehen epidemiologische, mathematisch-statistische und klinische Kriterien zur Verfügung. Ein Zusammenführen dieser und der daraus zu ermittelnde Nutzen für den Diagnostiker ist Bestandteil der Evidence Based Medicine. Klinische Erfahrung und objektivierbare Fakten werden gemeinsam zur Bewertung einer Untersuchungsmethode herangezogen.

Besonders nach Diagnosesicherung eines malignen Prozesses des Endometriums oder der Zervix uteri folgen oft routinemäßige Staginguntersuchungen. Anhand klinikeigener Daten soll der praktische Nutzen der eingesetzten Untersuchungsmethoden zur Metastasensuche beim Endometrium- und Zervixkarzinom überprüft werden.

### 1.2. Beurteilungskriterien für medizinische Tests

#### 1.2.1. Sensitivität und Spezifität

Wird ein Test zur Erfassung eines Merkmales auf eine bestimmte Grundgesamtheit eingesetzt, so sind vier Ergebnisse möglich. Der Nachweis einer gesuchten Größe kann durch den Test erfolgen (positives Ergebnis) oder ausgeschlossen werden (negatives Testergebnis). Diese Resultate können jeweils falsch positiv oder falsch negativ sein.

In der Medizin wird erwartet, dass ein zu diagnostischen Zwecken eingesetzter Test im Idealfall die erkrankten Personen als erkrankt und die Gesunden als gesund erkennt.

Möglichst sollte das diagnostische Verfahren alle von der gesuchten Krankheit Betroffenen

ermitteln und keine Erkrankung übersehen. Um so mehr diese Eigenschaft auf eine Untersuchung zu trifft, um so höher ist deren Sensitivität. Ist ein Test durch eine hohe Sensitivität gekennzeichnet, lässt sich bei negativem Testergebnis eine Erkrankung um so wahrscheinlicher ausschließen.

Dem gegenüber kann eine Erkrankung als nachgewiesen gelten, wenn die Untersuchungsmethode eine hohe Spezifität aufweist und ein positives Testresultat vorliegt. Gegeben ist dies, wenn Patienten mit positivem Ergebnis das nachzuweisende Leiden tatsächlich besitzen und die Gruppe der falsch positiven auf ein Minimum beschränkt ist (78). Die meisten medizinischen Untersuchungen liefern Ergebnisse, die sich auf kontinuierlichen Skalen einteilen lassen. Dies trifft zum Beispiel für Serum-Tumormarker, den Durchmesser von Lymphknotenmetastasen oder die Serum - Transaminasen zu. Dies erfordert die Festlegung von Schwellenwerten, die pathologische von normalen Ergebnissen trennen. Diese Schwellenwerte beeinflussen die Sensitivität und Spezifität einer Untersuchungsmethode. Im Computertomogramm des kleinen Beckens gilt ein Lymphknotendurchmesser von mehr als zwei Zentimetern als suspekt auf metastatischen Befall. Wird dieser Wert angehoben erhöht sich die Spezifität, da zunehmend die Patienten herausgefiltert werden, die tatsächlich histologisch positive Lymphknoten besitzen. Gleichzeitig reduziert sich die Sensitivität, da viele Patienten mit beginnendem Lymphknotenbefall jetzt ein negatives CT-Ergebnis aufweisen. Umgekehrt ändert sich beim Absenken des Schwellenwertes, die Sensitivität nach oben, da deutlich mehr Lymphknotenmetastasen auch in früheren Stadien ermittelt werden. Im Gegenzug erhöht sich nun die Zahl der falsch positiven Ergebnisse, da zahlreiche reaktive oder histologisch tumorfreie Lymphknoten mit eingeschlossen werden, was eine verminderte Spezifität zur Folge hat (78).

Um diesen Nachteil der Testauswertung durch Spezifität und Sensitivität zu umgehen wird die Likelihood ratio (Wahrscheinlichkeitsquotient) genutzt.

### 1.2.2. Die Likelihood ratio zur Bewertung eines diagnostischen Verfahrens

Bevor ein diagnostisches Verfahren eingesetzt wird, sollte feststehen welchen Informationszugewinn es hat. Ist die Wahrscheinlichkeit für diese Erkrankung nach der Untersuchung noch genauso hoch wie vor der Untersuchung war deren Einsatz sinnlos (78). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Krankheit bestimmt deren Prävalenz. Die Prävalenz ist der Anteil einer Population, der zu einem bestimmten Zeitpunkt eine bestimmte

Erkrankung beziehungsweise Zustand aufweist. Zu unterscheiden wäre eine Punktprävalenz ermittelt zu einem gesetzten Zeitpunkt und eine Periodenprävalenz, die während eines Zeitraumes erhoben wurde (184).

Eine Abhängigkeit der Prävalenz kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein, wie sie Rasse, Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen darstellen. Aus statistischen Untersuchungen und klinischen Erfahrungen lässt sich so für jeden Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer bestimmten Situation die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung bestimmen. Diese Prä- Testwahrscheinlichkeit wird durch eine medizinische Untersuchung in eine Post- Testwahrscheinlichkeit umgewandelt. Diese sollte höher oder deutlich niedriger ausfallen, um aus der Untersuchung einen diagnostischen Nutzen zu ziehen.

Für die Berechnung der Post- Testwahrscheinlichkeit aus der Prä- Testwahrscheinlichkeit müssen diese Größen in Prä- Testchancen (A priori odds) und Post- Testchancen (A posteriori odds) umgewandelt werden. Odds (Chance) und Wahrscheinlichkeiten drücken dasselbe aus, stellen es aber verschieden dar. So liefert eine Odds das Verhältnis zweier Wahrscheinlichkeiten (184).

Aus der Multiplikation der A priori odds mit der Likelihood ratio ergibt sich die A posteriori odds. Diese lässt sich wiederum in die Posttestwahrscheinlichkeit umrechnen.

Die Likelihood ratio (LR) sagt aus, um welchen Faktor sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein der gesuchten Erkrankung durch ein positives Testergebnis erhöht ( positive Likelihood ratio; LR+) oder durch ein negatives Testresultat erniedrigt (negative Likelihood ratio; LR-) (184).

Dabei errechnet sich der positive Likelihood Quotient aus der Wahrscheinlichkeit dass tatsächlich Erkrankte ein positives Testergebnis aufweisen, dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, dass das Untersuchungsergebnis falsch positiv ist (109, 178, 184). Für den negativen Likelihood Quotient gilt entsprechend die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses für Gesunde dividiert durch die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse.

Die Variablen, Erkrankte mit positivem Ergebnis, Gesunde mit negativem Ergebnis, falsch positiv und falsch negativ lassen sich durch die Begriffe Sensitivität und Spezifität ersetzen.

Damit stehen die Likelihood ratio und die Größen Spezifität und Sensitivität in engem Zusammenhang und treffen für den Untersucher die gleichen Aussagen. Die Vorteile der Likelihood ratio liegen in der Zusammenfassung der Größen von Spezifität und Sensitivität (184). Stehen im klinischen Alltag zwei diagnostische Untersuchungsverfahren zur Auswahl,



so hat es der Untersucher oft schwer anhand der für jeden Test verschiedenen Werte für Spezifität und Sensitivität die optimale Auswahl zu treffen. Werden diese Größen durch den einen Wert des Likelihood Quotienten ersetzt, ist der Vergleich von zwei Testen und damit zwei Werten deutlich erleichtert.

Mit der Likelihood ratio ist es für den Diagnostiker einfacher den Nutzen einer Untersuchung abzuschätzen. Die LR liefert bei bekannter Prävalenz der Erkrankung schnell den gewünschten Faktor für den Zugewinn an Informationen nach dem diagnostischen Test.

Je nach Wert der positiven oder negativen Likelihood ratio entsteht bei der Multiplikation mit der a priori odds eine höhere oder niedrigere a posteriori odds. Daraus lässt sich wiederum die jeweilige Posttestwahrscheinlichkeit errechnen. Diese Posttestwahrscheinlichkeit wird synonym auch als positiver oder negativer prädiktiver Wert benannt. Damit lässt sich abschätzen, wie viele positive Untersuchungsergebnisse prozentual wirklich positiv sind (positiver prädiktiver Wert) und analog, wie viele negative Untersuchungsergebnisse prozentual in Wahrheit negativ sind (negativer prädiktiver Wert) (184; 239).

Einen weiteren Vorteil liefert die durch Likelihood ratios mögliche verfeinerte Gliederung diagnostischer Tests. Die meisten medizinischen Untersuchungen gehen von einem Schwellenwert (Cut Point) aus. Werte darüber oder darunter gelten als normal oder pathologisch und dieses unabhängig vom Abstand zum Schwellenwert. Für diesen Cut Point gilt die angegebene Sensitivität und Spezifität ebenfalls unabhängig welchen Abstand der ertestete Wert vom Cut Point hat. Werden die Sensitivität oder Spezifität für alle auf einer kontinuierlichen Scala möglichen Schwellenwerte errechnet, entsteht für den Untersucher ein nur sehr schwer handelbarer Test.

Der Hauptvorteil der Likelihood ratio ist die Möglichkeit, sie für jeden Testwert mit seiner spezifischen Sensitivität und Spezifität zu bestimmen. Damit können Abhängig vom untersuchten Ergebnis unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten zur Diagnosefindung angegeben werden. Dies entspricht auch dem klinischen Alltag und der diagnostischen Erfahrung (109, 184, 185).

Für den klinischen Alltag ist es erreichbar für jede Untersuchung mit den jeweils denkbaren Resultaten die jeweilige Likelihood ratio zu bestimmen. Ist diese bekannt, kann mit Hilfe des Nomogrammes nach Fagan (72) aus bekannter A priori odds die Post- Testwahrscheinlichkeit individuell für den Patienten abgelesen und errechnet werden (siehe Material- und Methodenbeschreibung).

Die Nachteile der Likelihood Quotienten liegen in der notwendigen Umrechnung von Wahrscheinlichkeiten in Chancen zu denen meist Rechenhilfsmittel nötig sind.

### 1.3. Endometriumkarzinom

#### 1.3.1. Epidemiologie des Endometriumkarzinoms

Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms beträgt 24,7 pro 100000 Frauen im Jahr. Damit steht es an der Spitze der malignen weiblichen Genitalerkrankungen. In Deutschland erkranken jährlich ca. 11500 Frauen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr im Mittel bei 68 Jahren (216, 227). Trotzdem tritt es in 2-14 % der Fälle auch im Alter unter 40 Jahren auf (87). Das life time risk beträgt 1,1 % und 0,4 % an dieser Tumorart zu versterben (15). Das Robert Koch Institut erfasste 1991 3262 Patientinnen, die am Korpuskarzinom verstarben (28). Die Stadien unabhängige 5 Jahresüberlebensrate ist mit 70 % (195) beziehungsweise 76,5 % nach den FIGO Erhebungen (76) sehr gut. Ein Grund dafür ist die relativ frühzeitige Entdeckung des Endometriumkarzinoms. 75 % der diagnostizierten Endometriumkarzinome befinden sich im Stadium I. Stadium II und III werden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gleichhäufig mit 10,1 % und 11 %, dagegen das Stadium IV nur bei 3,7 % der Patientinnen gefunden (227). Die 5 Jahresüberlebensrate schwankt stadienabhängig zwischen 88,9 % im Stadium Ia und 17,2 % im Stadium IVb (76).

#### 1.3.2. Histopathologie des Endometriumkarzinoms

Die pathologische Einteilung des Endometriumkarzinoms in der Klinik sollte sich nach der WHO Klassifikation von 1994 richten.

Dem maligne veränderten Endometrium sind hier die einfache Hyperplasie des Endometriums und die komplexe Hyperplasie zum einen ohne und zum anderen mit Atypien vorangestellt.

Treten Atypien auf, gelten diese Veränderungen als präkanzerös. Die einfache Hyperplasie ohne Atypien entspricht der glandulär – zystischen Hyperplasie des Endometriums.

Komplexe Hyperplasien ohne Atypien sind die Adenomatöse Hyperplasie Grad I und II. Eine zusätzliche Untergruppe stellt der endometriale Polyp dar.

Das endometriale Karzinom unterteilt sich in ein endometroides, serös - papilläres, klarzelliges, muzinöses, plattenepitheliales, gemischtes und undifferenziertes Malignom (197). Das endometroide Karzinom lässt sich noch in ein Adenokarzinom mit den Untergruppen glandulär, glandulär-papillär, solide, sekretorisch und Flimmerepithel und in

ein Adenokarzinom mit Plattenepitheldifferenzierung unterteilen (197). Silverberg und Kurman (209) unterteilten das endometroide Adenokarzinom mit Plattenepitheldifferenzierung vor der WHO-Neuklassifikation noch in Adenokankroid (mit reifen Plattenepithelien) und Adenosquamöses Karzinom (mit malignen Plattenepithelzellen und malignen Drüsenzellen) (209). Für die Prognose hat die Plattenepithelkomponente keine Bedeutung (241) und wurde deshalb von der WHO zusammengefasst.

Das endometroide Adenokarzinom ist mit 60 – 89 % je nach untersuchtem Kollektiv das häufigste Endometriumkarzinom. Klarzellige Karzinome sind in 6 % und serös-papilläre Karzinome in 5 % zu diagnostizieren (2, 51, 209).

Aufgrund der Karzinogenese lassen sich zwei Subtypen des Endometriumkarzinoms unterscheiden (20). Die erste Gruppe (Typ I) geht aus den Vorstufen der Endometriumhyperplasien hervor und ist östrogenabhängig. Zu der zweiten Gruppe (Typ II) gehören die serös-papillären und die klarzelligen Karzinome des Endometriums. Sie entstehen östrogenunabhängig und ohne hyperplastische Vorstufen, sondern de Novo.

### 1.3.3. Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den FIGO Richtlinien, die 1988 an den intraoperativen Situs angepasst wurden:

TNM	FIGO	Definition
pT <sub>1</sub>	I	Tumor begrenzt auf Corpus uteri
pT <sub>1a</sub>	IA	Tumor begrenzt auf das Endometrium
pT <sub>1b</sub>	IB	Tumor infiltriert die innere Hälfte des Myometriums
pT <sub>1c</sub>	IC	Tumor infiltriert weiter als in die innere Hälfte des Myometriums
PT <sub>2</sub>	II	Tumor infiltriert Zervix, jedoch nicht jenseits des Uterus
pT <sub>2a</sub>	IIA	endozervikaler Drüsenbefall
pT <sub>2b</sub>	IIB	Invasion des Zervixstromas
PT <sub>3</sub> und/ oder pN <sub>1</sub>	III	lokale und/oder regionäre Ausbreitung wie in den Subgruppen von Stadium 3 / III beschrieben
pT3a	IIIA	Befall von Serosa, Adnexe und Tm-zellen im Aszites oder Peritonealspülung (und / oder; Metastasen / kontinuierliches Wachstum
pT3b	IIIB	Vaginalbefall (metastatisch / kontinuierlich)
pN0		keine Lymphknoten nachweisbar befallen
pN1	IIIC	regionale Lymphknoten befallen
pT4	IVA	Blasen- oder Darmschleimhaut infiltriert
M1	IVB	Fernmetastasen

TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage Springer Verlag 1997

Zu den regionalen Lymphknoten gehören die parametranen, iliacalen (interna, externa, communis), prä- und parasacralen, paraaortalen und Obturatoriuslymphknoten. Es sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden sein, um das N – Stadium festzulegen.

Die bis 1988 gültige Tumorklassifikation wird nur noch prätherapeutisch oder bei primärer Strahlentherapie genutzt.

### 1.3.4. Prognosefaktoren

An einem Endometriumkarzinom erkrankte Frauen haben eine sehr gute Prognose geheilt zu werden. Nach den Daten der Deutschen Krebsgesellschaft, der DGGG und der AGO können

85 % der Patientinnen nach der Diagnosestellung geheilt werden. Sigurdsson et al. berichtet von 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 76 beziehungsweise 75 % (208). Laut FIGO gilt vorwiegend das Stadium als signifikantes Prognosekriterium. Nach dem 22. Annual Report betragen die 5-Jahresüberlebensraten 86 % im Stadium I, 66 % im Stadium II, 44 % im Stadium III, und 16 % im Stadium IV. Auch in der Subgruppierung des einzelnen Stadiums kommt es zur Verschlechterung der Überlebensraten. So dezimieren sich die 5-Jahresüberlebensraten vom Stadium IA (96-83 %) zum Stadium IB (95-82 %) auf 90-73 % beim Stadium IC (171, 172). Die Spannweiten der Zahlenangaben spiegeln den zweiten bedeutenden Prognosefaktor das Grading wieder. Innerhalb der einzelnen FIGO-Untergruppierungen schwanken die Überlebensraten von G1 96 % über G2 91 % zu G3 83 % im Stadium IA, des gleichen im Stadium IB mit 95, 89 und 82 % und im Stadium IC am deutlichsten mit 90, 85 auf 73 % (171, 172). Zusätzlich findet sich eine abnehmende Differenzierung der Tumorzellen bei fortgeschrittenen Stadien. Weisen im Stadium I noch 47,3 % der Zellen eine gute Differenzierung auf, so sind es im Stadium IV noch 14,8 %. Entsprechend lassen sich bei 12,0 % der Karzinome im Stadium I schlecht differenzierte Tumorzellen finden, aber bei 48,2 % der FIGO-IV Patientinnen (226). Gleiche Bedeutung wie das Grading hat die histologische Einteilung der Tumoren. Die endometroiden Adenokarzinomen haben mit 74 % die beste 5-Jahresüberlebensrate. Die hellzelligen und serösen Adenokarzinome weisen mit 42 und 27 % deutlich schlechtere Prognosen auf (171, 172). Besonders das serös-papilläre Adenokarzinom metastasiert schon frühzeitig lymphogen auch bei geringer myometraler Infiltration (89, 139) und entspricht in den Metastasierungs- und Prognoseeigenschaften dem serös-papillären Ovarialkarzinom.

Weitere zum Teil kontrovers diskutierte Prognosekriterien sind der Blutgefäßeinbruch, der Hormonrezeptorstatus, das Alter, die Ploidie, die Wachstumsfraktion und der Tumorsuppressorgennachweis von p53.

Bei gelungenem Nachweis von Östrogen- und Progesteronrezeptoren in hoher Konzentration sind die Prognoseaussichten deutlich besser als bei niedrigeren Spiegeln (46, 113, 210). Die Aneuploidie nimmt mit dem Tumorstadium anteilig zu. 23 % der Tumoren im Stadium I waren aneuploid, im Stadium II 73 % und zunehmend im Stadium III 80 % (205). Die Ploidie korreliert ebenfalls mit den histologischen Subtypen und der myometralen Infiltration. Nur 30 % der Adenokarzinome aber 88 % der serös-papillären Karzinome sind aneuploid. Desgleichen werden nur in 16 % der Tumoren mit geringer, bei 43 % mit mittlerer und bei 80 % mit tiefer Wandinfiltration aneuploide Chromosomensätze gefunden. Auch die Überlebensraten waren bei diploiden Verhältnissen mit 97 % signifikant höher als bei

aneuploiden mit 63 % (205).

Bei nachweisbaren positiven regionalen Lymphknoten erhöht sich das FIGO - Stadium auf IIIC mit einer dem höheren Stadium entsprechend schlechteren Prognose. Die Tumorhistologie korreliert mit der Häufigkeit einer Lymphknotenmetastasierung. So kommen in 5 % der Adenokarzinome aber in 18 % der restlichen Karzinome des Endometriums positive paraaortale Lymphknoten vor (201). Besonders metastasierungsfreudig ist das serös-papilläre Karzinom bei schon geringer Wandinfiltration der Gebärmutter (89, 139). Auch die myometriale Infiltrationstiefe beeinflusst die Lymphangiosis carcinomatosa. So finden sich positive pelvine nodi lymphatici bei endometrialer oder superfizieller Invasion nur in 1 beziehungsweise 5 %, bei tiefer Infiltration schon in 25 % der Fälle. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für positive regionäre Lymphknoten ergibt sich ebenfalls bei positiver Peritonealzytologie, Beteiligung der Adnexe oder der Zervix uteri am Tumorgeschehen, oder bei einer Gefäßinvasion. Abnehmende Differenzierung der Tumorzellen von G1 auf G3 steigert die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls von 3 auf 18 % (201). Sind die pelvinen Lymphknoten befallen, finden sich in 38 % auch Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten (8, 141).

Weitere Prognostische Aussagen lassen sich auch im Hinblick auf die Karzinogenese des Endometriumkarzinoms treffen. Die Typ I Malignome sind durch ihre Östrogenabhängigkeit, wie oben bereits beschrieben, prognostisch besser einzuordnen. Außerdem sind sie öfter besser differenziert, weniger weit infiltrativ gewachsen und seltener mit einer Lymphangiosis carcinomatosa behaftet als die Typ II Karzinome (20).

#### 1.3.5. Therapie des Endometriumkarzinoms

Die Standardtherapie des Endometriumkarzinoms ist die definitive operative Therapie in vielen Fällen gefolgt von einer postoperativen Bestrahlung. Alternative Therapiestrategien stellen die primäre Bestrahlung, die Hormontherapien oder die Chemotherapie oft im palliativen Ansatz dar.

### 1.3.5.1. Die operative Therapie des Endometriumkarzinoms

Der operative Situs bildet die einzige Möglichkeit des genauen Stagings, das die Voraussetzung für eine patientengerechte Therapie darstellt. Abgesehen von multimorbiden, nicht operationsfähigen Patientinnen, befinden sich nur 10-15 % der Frauen zur Diagnosestellung im Stadium III oder IV und lassen sich teilweise nicht einer R<sub>0</sub> - Resektion zuführen. Somit stellt im Stadium Ia, G1-G3 und im Stadium Ib G1 die abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits die Methode der Wahl dar. Bei mäßigem oder schlechtem Grading im Stadium Ib oder im Stadium Ic sollte zusätzlich die pelvine Lymphonodektomie durchgeführt werden und wenn sich dort positive Lymphknoten nachweisen lassen (Schnellschnitt), die paraaortale Lymphonodektomie angeschlossen werden.

Zum Entscheid einer systemischen, selektiven oder keiner Lymphonodektomie tragen Prognosefaktoren für eine lymphogene Metastasierung wie das Stadium (Myometriuminfiltration, intraperitoneale Tumorausbreitung), das Grading und die Peritonealzytologie bei. Im Stadium Ia und guter Differenzierung (G1) finden sich meistens keine Lymphknotenmetastasen. Im Stadium Ib oder bei G2 bis G3 Tumoren findet in 3 % bereits eine lymphogene, pelvine Metastasierung statt (45, 134). Sind beide Faktoren zusammen vorhanden erhöht sich das Risiko auf positive pelvine Lymphknoten auf 6 %. Im Stadium Ic liegen bei 18 % und im Falle einer positiven Peritonealzytologie bereits bei 33 % der Patientinnen befallene pelvine Lymphknoten vor (45). Im Stadium IIIa und höhergradiger myometraler Infiltration steigert sich die pelvine Metastasierungsrate auf 60 % (45, 134). Wird in jedem Fall eine systemische, pelvine Lymphonodektomie durchgeführt, lassen sich nur in 15-20 % der entfernten Lymphknoten Metastasen nachweisen (44, 45, 108, 134). Somit könnte in besonderen Situationen im Stadium Ia G1 und im Stadium Ib G1 ein vaginaler Zugang ausreichend sein (142). Zur Erweiterung der Operation kann der vaginale Zugangsweg durch eine laparoskopische pelvine Lymphonodektomie ergänzt und im Sinne einer LAVH durchgeführt werden.

Ist das Endometriumkarzinom in die Zervix vorgewachsen (FIGO IIa oder IIb), so wird in vielen Kliniken eine Wertheimsche Radikaloperation wie beim Zervixkarzinom durchgeführt (6, 121, 197). In retrospektiven Studien konnte im Vergleich zur abdominalen Hysterektomie kein Vorteil in Bezug auf Rezidiv- und Überlebensraten gezeigt werden (232). Nach vorliegenden Empfehlungen (142, 227, 233) sollte daher nur bei ausgedehntem Zervixbefall zur Erreichung einer R<sub>0</sub> - Resektion oder wenn präoperativ eine Unterscheidung zum primären Zervixkarzinom nicht möglich ist, die Radikaloperation durchgeführt werden.

Im Stadium IIIa reicht bei Serosabefall der Adnexen oder des Uterus die Hysterektomie cum Adnexe bilateralis und pelvine Lymphonodektomie aus. Bei Befall der Parametrien sollten diese mitreseziert werden. Für alle Stadien gilt, dass nur bei positiven pelvinen Lymphknoten eine paraaortale Lymphonodektomie notwendig ist, da dann das Risiko für eine paraaortale Metastasierung 38-66 % beträgt (36, 197). Dagegen ist eine systemische Entfernung der paraaortalen Lymphknoten bei negativen pelvinen Nodalstatus nicht sinnvoll, da das entsprechende Risiko auf 1,3 bis 2 % sinkt (6).

Ist die Scheide befallen (Stadium IIIb) sollte eine partielle oder vollständige Kolpektomie erfolgen und im Stadium IVa eine vordere oder hintere Exenteration erwogen werden. Nur bei Vorliegen von Fernmetastasen rückt die Operation zugunsten einer eventuellen Alternativtherapie in den Hintergrund und sollte nur zur lokalen Blutstillung durchgeführt werden.

#### 1.3.5.2. Die Strahlentherapeutische Behandlung des Endometriumkarzinoms

Die primäre Radiatio ist nur in inoperablen Situationen und im Stadium IV vor allem IVb Therapie der Wahl. In den Anfangsstadien (I bis III) erfolgt die primäre Strahlenbehandlung kurativ als Kombination aus Brachy- und Perkutantherapie. Bei multimorbiden Patientinnen kann eine alleinige Brachytherapie erwogen werden. Bei Vorliegen von Fernmetastasen bestimmen diese oder die ausgedehnten intraperitonealen Tumorzellen trotz guter lokaler Kontrolle die weitere Prognose (193). Deshalb sollte im Stadium IVa, wenn überhaupt, ein gemeinsamer Einsatz multipler Therapieansätze erfolgen.

In der Mehrzahl der Fälle erfolgt die Radiatio als Adjuvanz zur Operation. Beachtet werden muss, dass nach abdominaler Hysterektomie und Adnexektomie beidseits nur in 2-30 % ein Lokalrezidiv auftritt (45). Trotzdem kommt es bei 1-15 % der Endometriumkarzinome im Stadium Ia und Ib G1-G2 zum Auftreten von Scheidenstumpfrezidiven. Bei diesen Patientinnen sollte postoperativ eine Brachytherapie durchgeführt werden (176, 213). Im Stadium Ia, G1-G2 muss eine individuelle Entscheidung erfolgen, da äußerst niedrige Rezidivraten gefunden wurden (127). Über eine Kombinationsstrahlentherapie des Stadiums Ic ( $N_x$  oder  $N_1$ ) und von G3 Tumoren sind sich zahlreiche Autoren einig (64, 90, 176). Im Stadium Ic  $N_0$  ist eine Brachytherapie meist ausreichend, zumal mit der Ausdehnung der pelvinen Lymphonodektomie auch die Komplikationsrate der perkutanen Bestrahlung zunimmt (142). Die Stadien IIIa und IIIb profitieren nachweislich von einer adjuvanten Radiatio (127). Für das Stadium IIIc gilt die beschriebene Prognosebestimmung durch die



peritoneale Aussaat und den Lymphknotenbefall (193). Eine Brachytherapie im Stadium IVa sollte nur nach R<sub>0</sub> – Resektion erfolgen, sonst ist eine alleinige Perkutantherapie anzustreben.

#### 1.3.5.3. Die Chemotherapie des Endometriumkarzinoms

Die Indikationen zur Chemotherapie stellen sich im adjuvanten und palliativen Zielbereich. Im adjuvanten Sinne wird eine Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien III oder IV nach vorangegangener Operation und Strahlentherapie nur in seltenen Ausnahmesituationen angewandt. Wenn überhaupt so kann sie bei den Entitäten des serös-papillären, des hellzelligen und klarzelligen Adenokarzinoms eingesetzt werden (14, 142). Dies auf Grund der schlechten Prognose dieser Subtypen.

Eine palliative Chemotherapie sollte bei Fernmetastasen und eventuell ausgedehnter peritonealer Metastasierung im gemeinsamen Einsatz mit anderen Therapiemodalitäten erfolgen. Polychemotherapien müssen auf den Allgemeinzustand der Patientin und die palliative Zielstellung abgestimmt sein. Zum Einsatz kommen hier als Standardtherapie (223) Doxorubicin und Cisplatin. Andere Möglichkeiten stellen Adriamycin und Cyclophosphamid mit oder ohne Cisplatin dar (164, 165). Oftmals besser verträgliche Monochemotherapien sind mit Doxorubicin, Epirubicin, Cis- oder Carboplatin (14) und den Taxanen (39, 223), sowie in älteren Veröffentlichungen mit Cyclophosphamid, 5-FU und Vincaalkaloiden (61, 164, 221) möglich.

#### 1.3.5.4. Die Hormontherapie des Endometriumkarzinoms

Die Wirkungen einer Hormontherapie begründen sich in den zwei Entitäten des Endometriumkarzinoms. Beim Östrogen abhängigen Typ I des Endometriumkarzinoms lassen sich häufig Progesteron- oder Östrogenrezeptoren finden. Im disseminierten Stadium sprechen diese meist gut differenzierten und oft frühzeitig entdeckten Karzinome gut auf eine Gestagentherapie an (70). Der Typ II des Endometriumkarzinoms mit schlechterer Prognose bei oft älteren Patientinnen und Entdeckung in vornehmlich fortgeschritteneren Stadien, oft mit stattgehabter Metastasierung exprimiert meistens keine oder nur nicht funktionelle Rezeptoren (71).

Zur Zeit gibt es keine eindeutigen Daten für die Wirksamkeit von Gestagenen in der

adjuvanten Situation (69). Zwar werden Gestagene seit langer Zeit adjuvant eingesetzt (150), zeigen aber bei Metaanalyse der vorhandenen Studien (40, 60, 144, 149, 150, 228) keinen Effekt auf das Überleben, die Rezidivrate oder die Häufigkeit tumorbedingter Todesfälle (150). Im palliativen Ansatz zur Behandlung des disseminierten Endometriumkarzinoms kommt den Gestagenen ein hoher Stellenwert zu (38, 71, 162, 177, 194). Dabei reichen niedrigere Dosierungen aus und es müssen nicht höhere Dosen mit erheblich vermehrter Nebenwirkung gegeben werden (143, 222). Mit der Gestagentherapie sind vergleichbare Resultate auf das Gesamtüberleben, meistens auf die Rezidivfreiheit und die Ansprechrate wie mit Zytostatika zu erreichen (101, 200). Damit können sie als Mittel der ersten Wahl beim metastasierten Endometriumkarzinom gelten (69). Als Alternative zur Gestagen- und Chemotherapie kommen GnRH -Analoge in Frage. Sie haben weniger Nebenwirkungen als die vorgenannten (83) und zeigen ihre Wirksamkeiten in partiellen Remissionen und stable diseases von 20 % beziehungsweise von 3 – 5 Monaten (43, 55, 83). Ist für Patientinnen eine Gestagentherapie nicht verträglich wäre die Behandlung mit Tamoxifen denkbar. Ansprechraten mit 22 % sind nachgewiesen (162) trotz der eigentlich auf das Endometrium stimulierenden Wirkung des Tamoxifens (8, 38, 70, 71, 194). Die gemeinsame Verabreichung von Gestagen und Tamoxifen zeigt keinen Nutzen (71, 162).

#### 1.3.6. Klinisches Staging vor der Behandlung des Endometriumkarzinoms

Die Stadieneinteilung findet hauptsächlich postoperativ statt. Dazu ist eine Hysterektomie mit beidseitiger Adnexektomie und Lymphonodektomie erforderlich. Ist eine Lymphonodadenektomie nicht notwendig, kann der Nodalstatus nicht eruiert werden. Eine rein klinische Stadieneinteilung ist nur in inoperablen Fällen angezeigt (142).

Prätherapeutische Untersuchungen sind neben der Gewinnung einer Gewebeprobe, die Speculumeinstellung der Portio und Scheide, die bimanuelle Tastuntersuchung und die Hysteroskopie. Individuell empfohlene diagnostische Maßnahmen sind die Computertomographie oder Kernspintomographie des kleinen Beckens, die Nieren- und Leberultraschalluntersuchung, Zysto- und Rektoskopie, die Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen oder das i.v. Urogramm bei Verdacht auf Infiltration der Parametrien (142). Das Tumorzentrum München empfiehlt die vaginale Sonographie primär mit durchzuführen. Zysto- und Rektoskopie (161) sind nur bei klinischem Verdacht auf Invasion oder bei Zervixbefall durch das Endometriumkarzinom zu veranlassen.

Im Labor sollten das Blutbild, der Elektrolytstatus, der Gerinnungsstatus, Harnstoff, Creatinin, die Transaminasen, alkalische Phosphatase, die Gamma-GT, der Urinstatus, die BSG und als Tumormarker CA 12-5 bestimmt werden (142).

## 1.4. Zervixkarzinom

### 1.4.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Weltweit liegt die altersstandardisierte Inzidenz zwischen 2 und 90 pro 100000. Zwischen einzelnen Ländern kommt es zu starken Schwankungen (75). Die Deutschlandweite Inzidenz schwankt zwischen 8,6 und 13,6 je nach Standardisierung und Krebsregister (5) und GKR (84). Nach diesen Quellen liegen die Inzidenzraten der Altersgruppen von 35-64 Jahren zwischen 18,2 und 21,2 pro 100000. Somit lassen sich zwischen 6200 und 7100 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland schätzen (75, 215). Speziell das Adenokarzinom der Zervix uteri scheint eine steigende Tendenz aufzuweisen (16, 124, 146, 229, 243). Die Mortalität des Zervixkarzinoms liegt bei  $6,1 / 10^5$  (216). 1991 starben in der Bundesrepublik Deutschland 2521 Frauen am Karzinom der Zervix uteri (28).

Der Hauptaltersgipfel liegt zwischen dem 60. und 64. und mit einem kleineren Gipfel zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr (142). Über alle Altersgruppen und Stadien verteilt liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei 55 %.

### 1.4.2. Histopathologie des Zervixkarzinoms

Zwischen 77 % (196) und 90 % (227) aller Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Eine Subklassifizierung dieser ist für die Prognose nicht notwendig aber in verhornende, nicht verhornende, verruköse, kondylomatöse, papilläre und lymphoepitheliomartige Plattenepithelkarzinome möglich (197). Die Adenokarzinome der Zervix machen 11 % aus (196). Das seröse Adenokarzinom gilt als sehr aggressiv. Weitere Untergruppen sind das muzinöse (endozervikaler oder intestinaler Typ), das endometroide, das klarzellige und das mesonephrische Karzinom (197). Von den anderen malignen epithelialen Tumoren sind das „Glassy Cell Carcinoma“, das adenoid-zystische und das kleinzellige Karzinom als besonders bösartig beschrieben. Weiterhin gehören zu dieser Gruppe das Carcinoid, das undifferenzierte, das adenoid-basalzellige und das adenosquamöse Karzinom (197).

## 1.4.3. Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms

TNM	FIGO	Definition
T <sub>x</sub>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T <sub>0</sub>		Kein Anhalt für Primärtumor
T <sub>is</sub>	0	Carcinoma in situ (präinvasives Karzinom)
T <sub>1</sub>	1	Karzinom begrenzt auf den Uterus (Corpusbefall unberücksichtigt)
T <sub>1a</sub>	IA	Invasives Karzinom, ausschließlich mikroskopisch sichtbar
T <sub>1a1</sub>	IA1	Tumor maximal 3,0mm tief und 7,0mm horizontal ausgedehnt
T <sub>1a2</sub>	IA2	Tumor maximal zw. 3,0 und 5,0mm tief mit max. 7mm Ausdehnung
T <sub>1b</sub>	Ib	klinisch sichtbar oder größer als IA2
T <sub>1b1</sub>	IB1	maximale Tumorgröße 4cm
T <sub>1b2</sub>	IB2	Tumor größer als 4cm
T <sub>2</sub>	II	Tumor verlässt Grenzen des Uterus erreicht nicht die Beckenwand oder das untere Drittel der Vagina
T <sub>2a</sub>	IIA	keine Infiltration der Parametrien
T <sub>2b</sub>	IIB	Infiltration der Parametrien
T <sub>3</sub>	III	Tumor erreicht Beckenwand oder unteres Drittel der Scheide oder verursacht Hydronephrose bzw. stumme Niere
T <sub>3a</sub>	IIIA	Tumor befällt unteres Drittel der Scheide
T <sub>3b</sub>	IIIB	Tumor erreicht Beckenwand oder verursacht stumme Niere bzw. Hydronephrose
T <sub>4</sub>	IVA	Tumor erreicht Schleimhaut von Blase oder Rectum oder überschreitet Grenzen des kleinen Beckens
M1	IVB	Fernmetastasen

TNM Klassifikation maligner Tumoren, 5. Auflage Springer Verlag 1997

Seit 1995 ist in dieser Klassifikation die Trennung des Stadiums Ia<sub>1</sub> vom Stadium Ia<sub>2</sub> erfolgt. Da größere Tumore als 7mm in der horizontalen Ausdehnung und mit mehr als 5mm Tiefeninfiltration dem Stadium Ib zugerechnet werden, kann die Diagnose und Zuordnung in das Stadium Ia nur mikroskopisch erfolgen.

#### 1.4.4. Prognosefaktoren für das Zervixkarzinom

Der wichtigste Risikofaktor zur Prognoseeinschätzung des Zervixkarzinoms ist der Lymphknotenstatus (68). Im Stadium Ib / IIa schwankt die 5Jahresüberlebensrate zwischen 90 % bei als N<sub>0</sub> und 50 % bei als N<sub>1</sub> klassifizierten Karzinomen (33, 58, 79, 175). Des Weiteren zählen größere Tumore als 4 cm im Durchmesser, Lymphangiosis carcinomatosa und eine schlechte Differenzierung der Tumorzellen, sowie der histologische Typ eines Adenokarzinoms zu den ungünstigen Prognosekriterien (68). Ist eine operative Sicherung dieser Prognoseparameter nicht möglich, zählen die Tumorgöße, das FIGO – Stadium, der makroskopische Lymphknotenbefall und das Adenokarzinom zur Prognoseeinschätzung dazu (ebenda).

#### 1.4.5. Therapie des Zervixkarzinoms

Die Therapie des Zervixkarzinoms ist nach neuesten Erkenntnissen oftmals eine stadienabhängige Symbiose aus Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Deshalb gelten folgende Therapiestrategien als allgemein anerkannt.

Bei Vorliegen des FIGO Stadium IA1 ist die Konisation im Gesunden ausreichend (24, 173, 192, 203). Ist die Familienplanung bei der Patientin abgeschlossen, kann die abdominale oder vaginale Hysterektomie erfolgen. Dies wird auch bei Risikofaktoren wie die Entfernung der Läsion nicht im Gesunden und fehlender Compliance der Patientin empfohlen. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa, ein Tumolvolumen größer als 400 mm<sup>3</sup> oder 10 mm<sup>2</sup> oder unsicherer Tumorgöße sollte die gleiche Therapie wie im Stadium IA2 resultieren. Diese sieht eine abdominale oder vaginale Hysterektomie mit pelviner Lymphonodektomie vor (142, 203). Einzelne Autoren verzichten bei einer Lymphangiosis carcinomatosa im Stadium IA1 auf die pelvine Lymphonodektomie ganz (26). Im Stadium Ib ist die radikale Hysterektomie nach Wertheim – Meigs die Methode der Wahl (9, 25, 142, 192). Da in 10 – 30 % der Fälle in diesem Stadium bereits Lymphknotenmetastasen vorliegen, sollte sich eine pelvine Lymphonodektomie anschließen (9, 10, 192). Während einige Operateure die paraaortale Lymphonodektomie in jedem Fall durchführen (9), wird von der Mehrzahl der Autoren (85, 111) ein vom Befall der pelvinen Lymphknoten, der Tumorgöße und von der Histomorphologie abhängiges Vorgehen praktiziert. Abhängig

von Risikofaktoren (Lymphangiosis carcinomatosa, Hämangiosis carcinomatosa und parametraner Lymphknotenbefall) ist als adjuvante Therapie eine kombinierte Radiochemotherapie mit Cisplatin zu geben (96). Letztgenannte Autoren (Heilmann und Kreienberg) unterscheiden präoperativ in positive und negative pelvine Lymphknoten. Sie empfehlen bei befallenen pelvinen Lymphknoten zuerst eine primäre Radiochemotherapie und nachfolgend in Studien eine Operation nach Wertheim – Meigs mit anschließender Aufsättigung der Radiochemotherapie. Dabei orientiert sich diese Empfehlung an den Daten zweier großer Studien (32, 140), die gleichwertige Ergebnisse nach Radikaloperation und Radiatio- beziehungsweise nach Radiochemotherapie bei frühen Stadien des Zervixkarzinoms zeigen. Insgesamt weisen Patientinnen nach Strahlentherapie vergleichbare Heilungsraten wie nach Radikaloperationen auf (214). Unabhängig vom Lymphknotenstatus wird vorwiegend in angloamerikanischen Ländern die neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt. Basierend auf den Daten von Keys et al. 1999 (119) die sehr gute Ergebnisse mit der neoadjuvanten Radiochemotherapie ab dem Stadium Ib2 (Tumorgröße >4cm) zeigen konnten, gilt diese Therapie dort als Standardtherapie. Hierbei werden wöchentlich 40mg Cisplatin / m<sup>2</sup> über 6 Wochen bei gleichzeitiger Radiatio gegeben.

Die Leitlinien der DGGG (142) für das Stadium II entsprechen dem Stadium I. Danach ist ebenfalls eine radikale Hysterektomie (Klasse 3 nach Piver (174)) mit pelviner Lymphonodektomie indiziert. Die paraaortale Lymphknotenentfernung sollte vom Befall der pelvinen Lymphknoten abhängig gemacht werden. Ob dies einen therapeutischen Nutzen erbringt ist nicht erwiesen (130). Postoperativ ist eine Radiochemotherapie anzuschließen (170, 238). Heilmann und Kreienberg (96) streben auch im Stadium II eine laparoskopische oder explorativlaparotomische Abklärung des pelvinen Lymphknotenstatus an um danach im negativen Fall die radikale Hysterektomie und bei positiven Lymphknoten die neoadjuvante Radiochemotherapie mit nachfolgender Operation durchzuführen. In den USA steht ab Stadium II die primäre Radiochemotherapie als Standardverfahren fest (166).

Einheitlich ist die primäre Radiochemotherapie im Stadium III die Standardtherapie (142, 227). Die alleinige Strahlentherapie ist auf Grund der guten radiosensitiven Wirkung des Cisplatin obsolet (181, 182, 235).

In Studien kann diese kombinierte Therapieform im neoadjuvanten Sinne erfolgen und nach dem dritten Zyklus der Chemotherapie und perkutaner Radiatio (bis 50 Gy) eine erneute Überprüfung der Operabilität geplant werden (129). Auf jeden Fall sollte die Radiochemotherapie aufgesättigt werden. Eventuell ist eine Staginglaparotomie im Stadium III nötig, um die Operabilität einschätzen zu können. In diesem Fall sollte die Operation mit

pelviner gegebenenfalls paraaortaler Lymphonodektomie erfolgen.

Eine hintere oder vordere beziehungsweise kombinierte Exenteration ist individuell im Stadium IVa in Erwägung zu ziehen. Abhängig vom Zustand der Patientin und der Operabilität des Befundes ist eine Operation möglich. Als Standardtherapie gilt auch im Stadium IV die kombinierte Radiochemotherapie. Abhängig von der radiologischen Klinik wird die Brachytherapie bei Blasen- und Rektuminfiltration und eventueller Fistelbildung restriktiv eingesetzt (68).

Im Stadium IVb steht eine Operation nur in palliativer Zielsetzung zur Verfügung (121). Dabei sollten zum Beispiel durch die Anlage eines Anus praeter oder durch die perkutane Harnableitung die Lebensqualität der Patientin verbessert werden. Bei symptomatischen Metastasen (Lunge, Knochen) ist eine Chemotherapie oder Schmerzbestrahlung indiziert.

Für alle Stadien gilt, dass Patientinnen, die nicht adäquat operiert worden sind, Nachteile im Vergleich zu Patientinnen, die primär bestrahlt wurden, aufweisen (27). Eine effektive Überprüfung der Operationsebene besonders in der Festlegung zwischen Stadium IIb und IIIb ist damit nötig. Konnte aus technischen oder Patientinnen bezogenen funktionellen Gründen eine pelvine Lymphonodektomie nicht erfolgen, sollte ab dem Stadium IA2 eine perkutane Radiatio dieser Beckenregion erfolgen. Über den Nutzen der perkutanen Bestrahlung der Paraaortalregion herrscht noch keine einheitliche Meinung vor. Konnte kein tumorfreier vaginaler Resektatrand nachgewiesen werden, ist eine adjuvante Brachytherapie der Scheide nötig (121).

Allgemein wird bei der adjuvanten oder neoadjuvanten Radiatio meistens eine Kombination aus Brachy- und perkutaner Strahlentherapie genutzt. Zur Tumorverkleinerung wird mit der perkutanen Bestrahlung begonnen und nach Berücksichtigung der Beckenauslastung eine Brachytherapie im After loading Verfahren angeschlossen. Dadurch wird eine tumorizide Dosis von 40 – 60 Gy bis zur Beckenwand und 30 Gy im Punkt A nach der Brachytherapie erreicht (121). Die perkutane Bestrahlung wird dabei mittels 4 Felder (Box) Technik, über dorsoventrale und ventrodorsale Stehfelder oder in aufwendigerer Pendeltechnik durchgeführt (ebenda).



#### 1.4.6. Klinisches Staging vor der Behandlung des Zervixkarzinoms

Die Sicherung der histologischen Diagnose erfolgt durch eine Biopsie. Eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung ohne oder in Narkose lässt eine klinische Stadieneinteilung nach der FIGO – Klassifikation zu. Zusätzlich werden Hysteroskopie, Zysto- und Rektosigmoidoskopie zur lokalen Ausbreitungsdiagnostik eingesetzt. Das i.v. – Urogramm, die Nierensonographie, die Oberbauchsonographie und die Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen gehören ebenfalls zur Primärdiagnostik (95, 142). Die Empfehlungen des Tumorzentrums München (121) sehen ein i.v. – Urogramm nur nach auffälligem Nierensonogramm vor. Auch die Zysto- und Rektoskopie werden nur bei klinischen oder anamnestischen Zeichen einer Harnblasen- oder Rektuminfiltration empfohlen (ebenda). Im individuellen Fall können zur weiteren Abklärung der Operabilität die Computertomographie oder MRT Untersuchung des Beckens nötig sein (96). Ist die Entscheidung zur Operation überhaupt von einem bildgebenden Verfahren abhängig, sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden. Diese ist der CT und der Sonographie des kleinen Beckens überlegen (120). Danach soll sogar auf eine Narkoseuntersuchung verzichtet werden können (121). Neuere Verfahren wie die Positronenemissionstomographie stellen zur Zeit noch sehr vereinzelt eingesetzte und nur mit besonderer Indikation durchgeführte Verfahren dar. Eine Sonographie der Scalenusregion oder eine Scalenusbiopsie sind nur bei sehr fortgeschrittenem Stadium oder dem klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen in diesem Bereich diagnostische Möglichkeiten (142). Eine Explorativlaparotomie zur Beurteilung des parametranen Befalls ist obsolet (202) und kann maximal Auskunft über den Befall der pelvinen Lymphknoten geben.

Als Laboruntersuchungen sollten Blutbild, BSG, Elektrolytstatus, Gerinnungsstatus, Harnstoff, Kreatinin, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Urinstatus und als Tumormarker SCC bei Plattenepithelkarzinomen oder CA 125 bei Adenokarzinomen der Zervix durchgeführt werden (142).

### 1.5. Tumormarker und Leberenzyme als Parameter zum Metastasennachweis

Bei Erstaufnahme einer Patientin mit dem Verdacht auf Zervix- oder Endometriumkarzinom werden nicht nur die in den Leitlinien empfohlenen Laborparameter bestimmt. Jede Klinik hat eigene Standards entwickelt, die zur Überprüfung der Verdachtsdiagnose oder der Narkosefähigkeit und der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patientin dienen. Einige Laboruntersuchungen werden durchgeführt, um während der nachfolgenden Behandlung eine Verlaufs- und Therapiekontrolle zu ermöglichen.

Für diese Informationen kann die Bestimmung von Tumormarkern oder organspezifischen Enzymen nützlich sein.

In unserer universitären Klinikroutine wurden in den Jahren 1990 bis 2000 bei vielen Patientinnen mit Verdacht auf Endometrium- oder Zervixkarzinom die Tumormarker CA72-4, CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CA 54-9, CEA und SCC bestimmt. Für die Einschätzung einer möglichen Metastasierung standen die zur Operationsvorbereitung notwendigen Transaminasen der Leber (ALAT, ASAT), die Gamma-GT und die Alkalische Phosphatase zur Verfügung.

#### 1.5.1. Wertigkeit der Tumormarker zur Erkennung von Metastasierungen beim Zervix- oder Endometriumkarzinom

Tumormarker sind Substanzen, die bei malignen Erkrankungen häufig in erhöhter Konzentration im Körper anzutreffen sind. Sie können zum einen von den Tumorzellen selbst gebildet und sezerniert oder non-sekretorisch (138) dargeboten werden. Zum anderen kann eine maligne Geschwulst die Induktion von Tumormarkern in anderen Geweben bewirken. Trotzdem ist bei der klinischen Bewertung von Tumormarkern deren Organ- und Tumorunspezifität zu berücksichtigen (230). Weitere Faktoren, die den Nutzen von Tumormarkern einschränken können sind Variabilitäten in deren Synthese- und Freisetzungsrate, Masse der synthetisierenden Zellen, Halbwertszeit des Markers, mögliche den Marker vernichtende Antikörper und ein Tumorzerfall, der die Markerkonzentration künstlich ansteigen lässt. Auch wenn der Tumormarker von der Zelle gebildet aber nicht sezerniert (non-sekretorisch) wird oder durch eine schlechte Blutversorgung des Tumors der Marker nicht abtransportiert werden kann, wird die Aussagekraft des laborchemisch bestimmten

Tumormarkern eingeschränkt sein (138).

Für das Zervix- oder Endometriumkarzinom können die Tumormarker CA125, CA 72-4, CA 15-3, CA 54-9, CEA und SCC diagnostische Bedeutung erlangen.

Die Sensitivität des CA125 ein Zervixkarzinom zu entdecken liegt bei 13-54 % (66, 80). Für ein Endometriumkarzinom werden Sensitivitäten zwischen 9-41 % oder 55-86 % je nach Stadium angegeben (65).

Die größte Bedeutung hat CA 125 bei der Diagnose und der Therapiekontrolle des Ovarialkarzinoms. Ein weiteres Einsatzgebiet liegt beim Pankreaskarzinom. Erhöhte Werte finden sich ebenfalls beim kolorektalen Karzinom, beim Gallengangskarzinom (13, 125) und beim Mammakarzinom (13, 49). Auch benigne Erkrankungen können die CA 125 Serumkonzentration erhöhen. Dazu zählen akute Adnexitis, Endometriose, Peritonitis, Darmverschluss, chronische Lebererkrankungen, Autoimmunerkrankheiten, Herz- und Niereninsuffizienz oder ein Leiomyom des Uterus (114, 125, 126, 158).

Bei 14 % der Zervixkarzinom- und bei 54 % der Endometriumkarzinompatientinnen (93) kann der Tumormarker CA 72-4 im Serum erhöht sein.

Seine eigentliche Bedeutung liegt als Tumormarker der ersten Wahl beim Magenkarzinom und als Zweitmarker beim Ovarialkarzinom.

Zusätzlich kann CA 72-4 bei benignen Erkrankungszuständen ansteigen. Dazu zählen Pankreatitis, Leberzirrhose, Lungen- und rheumatische sowie benigne Ovarialerkrankungen (77).

Das zur Therapie- und Verlaufskontrolle beim Mammakarzinom eingesetzte CA 15-3 ist bei 14 – 26 % der Frauen mit Endometriumkarzinom ebenfalls erhöht (133, 168).

Einschränkungen in der Spezifität von CA 15-3 sind durch die Erhöhung der Serumkonzentration dieses Tumormarkers auch beim Ovarialkarzinom (133, 168), beim Lungenkarzinom und bei Karzinomen des gastrointestinalen Systems gegeben (225).

Ein weiterer Tumormarker der beim Endometriumkarzinom im Serum ansteigen kann, ist das CA 54-9. Die Sensitivität soll zwischen 12 – 15 % bei dieser Tumorentität liegen (59).

Zusammen mit CA 15 – 3 ist seine Hauptindikation ebenbürtig (151) beim Mammakarzinom zu sehen.

Durch den Konzentrationsanstieg von CA 54-9 bei anderen Karzinomen, wie er zum Beispiel beim Kolon-, Magen-, Leber- oder Lungenkarzinom zu beobachten ist (31, 59), sinkt dessen Spezifität erheblich.

Eine erhöhte CEA - Konzentration im Serum ist bei 50 – 70 % der Patientinnen mit Zervixkarzinom möglich (41). Am höchsten ist die diagnostische Sensitivität von CEA beim kolorektalen Karzinom und beim medullären Schilddrüsenkarzinom (94, 99).

Da die CEA Serumkonzentration auch bei Magen-, Pankreas-, Bronchial- oder Ovarialtumoren erhöht sein kann (41), ist eine Spezifität für eine spezifische Tumorentität nicht gegeben.

Das squamous cell carcinoma antigen (SCC) ist vorrangig bei Karzinomen des Plattenepithels, zu denen auch die meisten Zervixkarzinome zählen, erhöht. Die Indikation der Serumbestimmung des SCC sind somit maligne Tumore der Lunge, des Ösophagus, des Analkanals oder im Bereich von Kopf und Nacken.

Vorrangig beim primären Plattenepithelkarzinom (48, 67, 155, 159, 217), weniger beim adenosquamösen Karzinom und noch seltener beim Adenokarzinom der Zervix (48, 217) ist ein Anstieg dieses Tumormarkers zu erwarten. Sehr gut ist eine Korrelation zwischen Serumkonzentration des SCC und des Tumorstadiums herzustellen (48, 67, 155, 217).

Da auch Serumkonzentrationsanstiege von SCC beim Mammakarzinom (217, 155), beim Endometriumkarzinom (48, 155), beim Vulva- und Vaginalkarzinom (117, 217) zu verzeichnen sind, ist selbst im Bereich der gynäkologischen malignen Tumorentitäten keine ausreichende Spezifität gegeben.

#### 1.5.2. Wertigkeit der Leberenzyme zur Diagnostik von Lebermetastasen

Die häufigsten in der klinischen Routine bestimmten Enzyme der Leber sind die Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT), die Alanin-Aminotransferase (Alat), die Aspartat-Aminotransferase (Asat) und die Alkalische Phosphatase (AP).

Die Gamma-GT ist eine Peptidase, die Aminosäuren von einem Peptid auf ein anderes transferiert. Sie ist ein Leber- und Gallengangsspezifisches Enzym, so dass sie gegenüber gesunden Personen eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 95,6 % aufweist (191). Dadurch erreicht die Gamma-GT einen negativen prädiktiven Wert von 99,0 % (191) und

schließt Leber- und Gallenwegserkrankungen bei Vorliegen eines Normalwertes nahezu aus. Die Serumkonzentration der Gamma-GT steigt früher und häufiger an, wenn Lebermetastasen vorhanden sind als ALP, AsAT oder die AP (169, 190). So findet sich eine Erhöhung der Gamma-GT im Serum bei 90 % der Patienten mit Lebermetastasen (169).

Die Aminotransferasen ALP und AsAT wandeln reversibel  $\alpha$ -Ketosäuren in Aminosäuren um. Das Vorkommen der Alanin-Aminotransferase ist auf die Leber beschränkt. Dagegen lässt sich die Aspartat-Aminotransferase nicht nur in der Leber, sondern auch im Herz- und Skelettmuskel, in den Nieren, im Gehirn, der Bauchspeicheldrüse, der Lunge und in Leukozyten sowie Erythrozyten nachweisen. Die höchsten Aktivitäten der AsAT sind in der Leber und im Skelettmuskel zu finden.

Eine Schädigung des Lebergewebes bewirkt eine Freisetzung der Transaminasen aus den Hepatozyten, wodurch sich die Serumkonzentration dieser beiden Enzyme erhöht. Von Bedeutung ist das Verhältnis der beiden Transaminasen zueinander, welches sich im De-Ritis-Quotienten ausdrückt. Der De-Ritis-Quotient gibt das Verhältnis von AsAT / ALP an. Bei einer Metastasenleber steigen die Serumkonzentrationen von AsAT und ALP langsam an. Zusätzlich kann der De-Ritis-Quotient 1 oder größer werden. Bei Patienten mit Lebermetastasen kann die AsAT in 64 % und die ALP in 55 % der Fälle in pathologische Bereiche hinein erhöht sein.

Die alkalische Phosphatase besteht aus zahlreichen Isoenzymen. Die durch ein Gewebe unspezifisches Gen kodierten AP-Isoenzyme sind in der Leber, der Niere und im Knochen lokalisiert. Weiterhin können zum Beispiel die durch spezifische Gene kodierten Isoenzyme der placentaren AP, der Keimzell AP oder der intestinalen AP unterschieden werden (156). Mit der Isoelektrofokussierung lassen sich mindestens 17 Isoformen unterscheiden (231). Da die Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase im Serum vorwiegend durch die Leber- und Knochen AP bestimmt wird, ist die Differenzierung in eine Leber- oder Knochen AP zur Beurteilung der Metastasierung in eines dieser Organe in der klinischen Routine kein Standard.

Die alkalische Phosphatase kann erhöht sein, wenn Lebermetastasen vorliegen (188). Sind AP, Bilirubin, Aminotransferasen und die Lactatdehydrogenase (LDH) normal, so können Lebermetastasen zu 98 % ausgeschlossen werden (204).

Die alkalische Phosphatase des Knochens (Knochen AP) steigt im Serum nur an, wenn das Verhältnis der Osteoklasten zu den Osteoblasten verschoben ist. Bei osteoblastischen Metastasen wie sie beim metastasierten Prostatakarzinom bestehen können, ist die Knochen

AP meist deutlich erhöht. Daraus folgt eine Erhöhung der Gesamtaktivität der AP im Serum, wie sie bei 85 % der szintigraphisch nachweisbaren knochenmetastasierten Prostatakarzinome auftritt. Eine generelle Bestimmung der Knochen AP statt der Gesamt AP ist auf Grund der nicht ausreichenden Vorteile strittig (148, 236, 237).

Verändert sich das Verhältnis zwischen Osteoblasten- und Osteoklastentätigkeit durch die ossäre Metastasierung nicht, so tritt auch keine veränderte Serumkonzentration der AP auf.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Erhebung der Patientendaten

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patientinnen eingeschlossen, bei denen in den Jahren 1990 bis einschließlich 2000 ein Endometrium- oder Zervixkarzinom diagnostiziert wurde. Die Aufnahme einer Patientin erfolgte unabhängig davon, ob die Diagnosestellung im eigenen Haus oder nach externer histologischer Sicherung erfolgte. Es wurden alle Patientinnen berücksichtigt, die eine eindeutige histologische Diagnose aufwiesen und einem klinischen oder postoperativen Stadium zugewiesen werden konnten.

Ausgewertet wurden alle Untersuchungen die zum Diagnosezeitpunkt stattfanden und geeignet sind Fernmetastasen zu eruieren.

Die Datenerhebung erfolgte im Archiv der Universitätsfrauenklinik Greifswald. Nach Einsicht in die Krankenblätter wurden die für die vorliegende Untersuchung notwendigen Daten erhoben und in einer EDV gestützten Datenbank gespeichert. Dazu wurde das Programm Microsoft<sup>(R)</sup> Excel 2000 benutzt. Alle Befunde entstammen Originalbelegen oder juristisch gerecht werdenden Krankenunterlagen.

Die erhobenen Daten beinhalteten den Diagnosezeitpunkt, das Alter der Patientin zu diesem Datum und das klinische oder postoperative Stadium der Patientin. Die Stadieneinteilung erfolgte nach der TNM – Klassifikation (26). Einstufungen aus der FIGO – Nomenklatur (76) wurden während der Dateneingabe in die TNM – Klassifikation transferiert.

Weiterhin wurde erfasst, ob die Patientin eine Operation erhielt oder durch ihre Inoperabilität nur eine klinische Stadieneinteilung möglich war.

Die ausgewerteten Untersuchungsverfahren schlossen die Nieren- ; Abdomen- und Leber-sonographie, die intravenöse Kontrastmittelurographie, die Computertomographie und Magnetresonanztomographie jeweils möglich vom Kopf, Thorax, Abdomen oder kleinem Becken, die Röntgen-Thoraxaufnahme und die Knochenszintigraphie ein.

Die Nieren-sonographie erfolgte zumeist präoperativ zum Ausschluss einer Harnstauung und nur selten zum gezielten Metastasenausschluss. Das gleiche trifft für die Röntgenuntersuchung der Lunge zu, die fast immer in anterior – posterior Technik angefertigt wurde. Auch diese Untersuchung wurde fast immer zur präoperativen Überprüfung der Narkosefähigkeit

eingesetzt. Alle anderen diagnostischen Verfahren unterlagen meist einer speziellen Indikation zum gezielten Metastasenausschluss.

Die miterfassten Laborparameter CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, CA 54-9, CEA, SCC, Alat, Asat, Gamma-GT und AP konnten als stetige Größen in die Datenbank eingepflegt werden.

Es wurden nur Laborwerte erfasst, die zum Diagnosezeitpunkt und vor jeglicher Therapie bestimmt wurden.

## 2.2. Datenauswertung

Nach diesen Kriterien standen 337 Patientinnen mit Endometriumkarzinom für die Auswertung zur Verfügung. 238 von diesen Frauen konnten einer Operation zugeführt werden. In den 11 Jahren des Erfassungszeitraumes wurden 411 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom durch die Frauenklinik betreut und bei 233 von ihnen konnte eine Operation durchgeführt werden. Während das Stadium der nicht operierten Patientinnen klinisch eruiert wurde, konnte nach einer Operation eine genaue postoperative Stadieneinteilung erfolgen. Durch die TNM – Klassifikation reichten Fernmetastasen allein nicht aus um die betreffende Frau als T<sub>4</sub> zu werten. Entscheidend für diese Einstufung war der lokal sehr ausgedehnte Befund wie es die T – Definition verlangt. Zur besseren Übersicht erfolgt die Stadienkennzeichnung in den Tabellen mit römischen Ziffern.

Die Stadien dienten als Grundlage zur Darstellung der Patientinnenverteilung im gesamten sowie im operierten Patientengut. Auch die Auswertung der erfassten Metastasierungen und die Einteilung während der einzelnen diagnostischen Verfahren erfolgte stadienbezogen. Bei den Untersuchungsergebnissen richtete sich das Ziel der Datenerfassung auf metastasenverdächtige, fragliche und falls ersichtlich auf falsch positive oder falsch negative Befunde. Als metastatische Absiedlungen galten im Sinne der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Fernmetastasen die mittels der zuvor beschriebenen Untersuchungsmethoden erfassbar wären. Bei differenteren Ergebnissen wurde sich an der klinischen Entscheidung orientiert die aus der Krankenakte beziehungsweise Epikrise zu ersehen war.

Um in der vorliegenden Arbeit den Nutzen einer diagnostischen Untersuchung zu ermitteln, soll die Likelihood ratio einbezogen werden. Die Likelihood ratio ist der Faktor, der spezifisch für eine Untersuchung ausdrückt, um welchen Wert sich die Wahrscheinlichkeit



eines Ereignisses, zum Beispiel der gesuchten Metastase, durch diese Untersuchung erhöht oder erniedrigt.

Dabei gilt für jede Untersuchung eine spezielle, konstante Likelihood ratio. Vorausgesetzt die Spezifität und die Sensitivität dieses Untersuchungsverfahrens bleiben unverändert.

Um die Likelihood ratio ausnutzen zu können, muss die Chance eines Ereignisses vor dem Test bekannt sein. Diese Prä – Testchancen lassen sich aus der Prä – Testwahrscheinlichkeit (Prävalenz) errechnen. Folgende Zusammenhänge und Formeln verbinden diese Größen miteinander und wurden während der Auswertung und Diskussion der eigenen Daten verwendet.

Die Metastasenprävalenz der eigenen Daten wurde als der Anteil an Frauen errechnet, die diese Metastase aufwiesen, bezogen auf alle Frauen im selben Stadium oder auf alle Frauen mit derselben malignen Grunderkrankung und getrennt nach den beiden Entitäten Zervix- und Endometriumkarzinom berechnet.

Die Prä – Testchance (Odds) kann durch folgende Formeln aus der Prä - Testwahrscheinlichkeit errechnet werden (109, 184, 239):

$$\text{Odds} = \frac{\text{Wahrscheinlichkeit des Ereignisses}}{1 - \text{Wahrscheinlichkeit des Ereignisses}}$$

Diese Prä – Testchance (A priori odds) wird mit dem für die Untersuchung bestimmten Likelihood Quotienten multipliziert. Das Ergebnis ist die Post – Testchance (A posteriori odds):

$$A \text{ posteriori odds} = A \text{ priori odds} \times \text{Likelihood ratio}$$

Zum besseren klinischen Verständnis sollte dieser Wert in eine Post – Testwahrscheinlichkeit umgerechnet werden, wobei folgende Formel Verwendung findet (109, 184, 239):

$$\text{Wahrscheinlichkeit} = \frac{\text{Odds}}{1 + \text{Odds}}$$

Zusammengefasst sagt die Likelihood ratio (LR) aus, um welchen Faktor sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein der gesuchten Erkrankung durch ein positives Testergebnis erhöht ( positive Likelihood ratio; LR+) oder durch ein negatives Testresultat erniedrigt (negative Likelihood ratio; LR-)(184).

Der Nutzen einer diagnostischen Untersuchung ist um so höher, je mehr sich die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses durch die Untersuchung erhöht oder verringert. Die Likelihood ratio als ein Faktor zum Produkt der A posteriori odds sollte demnach sehr hoch oder sehr niedrig sein.

Liegt die Likelihood ratio für einen Test zwischen 0,3 und 3, so gilt nach epidemiologischer Festlegung diese Untersuchung als wertlos (110). Ein guter Test zeichnet sich durch Werte zwischen 0,3 und 0,1 (negative Likelihood ratio) oder Werte zwischen 3 und 10 (positive Likelihood ratio) aus. Sehr gute Untersuchungen liefern Likelihood ratios unter 0,1 oder über 10 (110).

Um die Likelihood ratio für ein diagnostisches Verfahren zu bestimmen sind die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Testergebnisse ins Verhältnis zu setzen. Dabei errechnet sich der positive Likelihood Quotient aus der Wahrscheinlichkeit dass tatsächlich Erkrankte ein positives Testergebnis aufweisen, dividiert durch die Wahrscheinlichkeit, dass das Untersuchungsergebnis falsch positiv ist (109, 178, 184). Für den negativen Likelihood Quotient gilt entsprechend die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses für Gesunde dividiert durch die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse.

Die Variablen, Erkrankte mit positivem Ergebnis, Gesunde mit negativem Ergebnis, falsch positiv und falsch negativ lassen sich durch die Begriffe Sensitivität und Spezifität ersetzen:

“ $LR+ = \text{Sensitivität}/(1-\text{Spezifität})$ “ oder:

„ $LR- = (1-\text{Sensitivität})/\text{Spezifität}$ “.

Mit Hilfe dieser Formeln kann für jeden Test bei bekannter Sensitivität und Spezifität der Untersuchung die dazugehörige Likelihood ratio errechnet werden.

Vorausgesetzt die Kenngrößen Sensitivität und Spezifität bleiben für eine Untersuchungsmethode konstant, so ist diese durch eine spezielle Likelihood ratio

charakterisiert.

Ändern sich die Größen Sensitivität und Spezifität, zum Beispiel durch veränderte Cut off Werte, so muss eine neue Likelihood ratio berechnet werden.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Likelihood ratios sind Ergebnisse, die aus Literaturangaben von untersuchungsspezifischen Sensitivitäten und Spezifitäten errechnet wurden. Diese Berechnungen sind im Ergebnisteil beschrieben.

Für den Kliniker ist die Posttestwahrscheinlichkeit des gesuchten Ereignisses von Bedeutung. Synonym für die Posttestwahrscheinlichkeit wird der Begriff prädiktiver Wert benutzt. Der negative prädiktive Wert ist die Posttestwahrscheinlichkeit, die durch Multiplikation mit der negativen Likelihood ratio und der Prätestwahrscheinlichkeit folgt und den Wert eines negativen Untersuchungsergebnisses wiedergibt. Analoges gilt für den positiven prädiktiven Wert nach einem positiven Testergebnis.

Damit lässt sich abschätzen, wie viele positive Untersuchungsergebnisse prozentual wirklich positiv sind (positiver prädiktiver Wert) und analog, wie viele negative Untersuchungsergebnisse prozentual in Wahrheit negativ sind (negativer prädiktiver Wert) (28, 184).

Als Grundlage zur Errechnung der prädiktiven Werte (PW) dienen folgende Formeln:

$$PW+ = \frac{a}{a+b}$$

für den positiven prädiktiven Wert und:

$$PW- = \frac{d}{c+d}$$

für den negativen prädiktiven Wert.

Dabei ist a die Variable für alle Test positiven mit dem gesuchten Merkmal und b für alle Test positiven ohne dieses Merkmal. Analog dazu sind in d alle Test negativen Ergebnisse vereint, die dieses gesuchte Merkmal nicht aufweisen und in c alle negativen Testergebnisse, die das Merkmal in Wahrheit trotzdem besitzen.

### 2.3. statistische Methoden

Die Auswertung der Laborparameter erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (Statistical Program for the Social Sciences) Version 11 für Windows. Dabei wurden die deskriptive Statistik, die Varianzanalyse (Oneway Anova), der Post-Hoc-Test und der Mann – Whitney – Test (U-Test) eingesetzt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5% angenommen, woraus  $\alpha = 0,05$  resultiert.

### 2.4. Methodenkritik

Der retrospektive Grundcharakter der Untersuchung ermöglicht systematische Fehler.

Die histologische Diagnose stammt aus verschiedenen Labors und wurde in allen Fällen ohne Referenzpathologen erstellt.

Die bimanuelle gynäkologische Untersuchung wurde bei allen Patientinnen in unserem Hause durchgeführt oder wiederholt. Eine Befunderhebung durch immer denselben Gynäkologen war nicht möglich.

Die Ergebnisse aus den apparativen oder labortechnischen diagnostischen Verfahren stammen teils aus unterschiedlichen Krankenhäusern und zumeist von unterschiedlichen Untersuchern. Zahlreiche verdächtige oder fragliche Befunde wurden keiner Kontrolluntersuchung unterzogen. Nach Möglichkeit wurden höherwertige diagnostische Verfahren, Autopsien oder intraoperative Befunde als Standard bei der Ergebnisbewertung zu Grunde gelegt. Bestand diese Möglichkeit nicht, so wurde sich an der klinischen Einschätzung der in der Krankenakte oder Epikrise vermerkten Meinung orientiert.

War das Ergebnis einer Untersuchung zweifelhaft, zum Beispiel auf Grund fehlender Übersichtlichkeit oder schlechter Qualität des Untersuchungsverfahrens, oder konnte klinisch keine eindeutige Aussage getroffen werden, wurde diese Patientin nicht in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.

Die Krankenblätter sind vom Autor der Arbeit eigenständig und vollständig auf die gesuchten Daten hin, ausgewertet wurden. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass einzelne Befunde wegen schlechter oder fehlerhafter Dokumentation nicht erfasst wurden.

Wie in der Diskussion begründet wird, lassen sich unsere Patientenzahlen mit denen anderer großer Einrichtungen vergleichen. Somit kann die Prävalenz bestimmter metastatischer Absiedlungen aus der eigenen Untersuchung durchaus verallgemeinert werden. Dies zeigt

auch ein Vergleich mit größeren Statistiken, der ebenfalls in der Diskussion geführt wird. Als Fehlerquelle bleibt zu berücksichtigen, dass die Entscheidung zur weiteren Diagnostik nicht systematisch erfolgte. Je nach Symptomen bei der Patientin oder der Unsicherheit beziehungsweise der weiteren Abklärungsbedürftigkeit des Untersuchers wurden weitere diagnostische Maßnahmen veranlasst. Damit besteht natürlich die Möglichkeit, dass primär metastasierte Patientinnen zum Diagnosezeitpunkt übersehen wurden.

Weiterhin muss beachtet werden, dass Untersuchungen wie die Sonographie der Nieren oftmals durch Gynäkologen zum Ausschluss einer Harnstauung durchgeführt wurden. Dabei konnten Metastasen ausgeschlossen werden, aber nicht in vergleichbarer Qualität wie sie ein internistischer oder urologischer Facharzt bieten könnte. Das gleiche trifft für einige Leberultraschalluntersuchungen zu.

Eine Aufschlüsselung nach der Güte der durchgeführten Untersuchungsverfahren erfolgte nicht. Das Ziel der Arbeit bestand nicht in der Überprüfung der Sensitivität oder Spezifität der hier eingeschlossenen diagnostischen Methoden. Dazu wäre, abgesehen von der mangelnden Standardkontrolluntersuchung, die Prävalenz der eigenen diagnostizierten Metastasen zu gering und die Inter - Untersuchervariabilität zu groß.

Die vorliegende Arbeit will überprüfen, ob die unter klinisch universitären Bedingungen durchgeführten, zum Staging geeigneten Untersuchungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometrium- oder Zervixkarzinom, in ihrer Indikation zum Metastasenausschluss hinterfragt werden können.

Die Bestimmung der Tumormarker für diese Arbeit erfolgte vor jeglicher einsetzender Therapie, so dass eine Beeinflussung durch unterschiedliche Halbwertszeiten der Tumormarker ausgeschlossen werden kann.

Die Bewertung der Leberenzyme ist durch zahlreiche Faktoren beeinflussbar. Eine Erhöhung der Asat-, Alat-, Gamma GT- oder AP-Konzentration im Serum ist nicht spezifisch für eine hepatogene Metastasierung. Verschiedene Erkrankungen der Leber wie sie zum Beispiel die Fettleber, die Leberzirrhosen, die Hepatitiden, die Cholangitis oder der Gallenwegsverschluss darstellen, beeinflussen die Aktivität der Leberenzyme ebenso. Exogene Faktoren die oftmals eine Aktivitätssteigerung der Leberenzyme zur Folge haben sind zum Beispiel Überdosierungen von Paracetamol, Salizylaten, Piroxicam, Amiodaron oder synthetische Östrogene. Eine Heparintherapie kann anfänglich und eine Chemotherapie auch längerfristig die Transaminasen oder andere in der Leber synthetisierte Enzyme erhöhen. Ein weiterer

Störfaktor ist die hohe Asat Konzentration in den Erythrozyten. Diese liegt 40fach über der im Plasma (212). Dadurch kann eine Hämolyse, die zum Beispiel durch zu lange Stauzeiten bei der Blutentnahme bedingt ist, schon zu iatrogener Asat Konzentrationserhöhung führen. Der Ausschluss dieser Fehler und die sachgerechte Lagerung und Überbringung der Proben ins Labor, sowie die Identifikation des Abnahmeröhrchens und der Patientin werden vorausgesetzt. Bei der Auswertung der Daten wurden bei deutlich erhöhten Laborparametern und besonders bei den metastasierten Patientinnen auf Zweiterkrankungen geachtet und in der wertenden Beurteilung der Ergebnisse mit berücksichtigt.

Die Werte der Serumkonzentrationen der benannten Laborparameter wurden stadienabhängig gruppiert und den einzelnen Metastasenlokalisationen vergleichend gegenüber gestellt.

Dadurch erübrigte sich der Bezug zu Referenzbereichen.

Damit Schwankungen der erfassten Laborparameter während des untersuchten Zeitraumes ausgeschlossen werden konnten, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Die Jahre 1990 bis 2000 galten als Gruppenvariable. Dadurch war es möglich systematische Unterschiede der Laborgrößen, die zum Beispiel durch geänderte Nachweismethoden während des Untersuchungszeitraumes auftraten, aufzudecken oder auszuschließen. Konnten Unterschiede zwischen einzelnen Jahren nachgewiesen werden, waren diese mittels Post-Hoc-Test jahresgenau zu eruieren. Jahre mit systematischen Fehlern konnten so von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Für die Varianzanalyse (Oneway Anova) und den Post-Hoc-Test galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Damit ergibt sich für beide statistischen Testverfahren ein  $\alpha$  von 0,05.

Die Auswertung der Laborparameter erfolgt unter der Zielstellung eine grobe Übersicht über den Nutzen deren Bestimmung zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Filialisierung anhand der hauseigenen Daten zu bekommen. Die retrospektive Datenerhebung und die unter klinischer Routine veranlassten Laboruntersuchungen sind nicht geeignet einer aussagekräftigen Bewertung unter wissenschaftlichen Kautelen standzuhalten. Insbesondere ist die Fallzahl der in die Leber metastasierten Patientinnen eingeschränkt und eine standardisierte Kontrollgruppe nicht vorhanden.

## 3. Ergebnisse

## 3.1.1. Stadienverteilung aller ausgewerteten Patientinnen mit Endometriumkarzinom

In den Jahren 1990 bis 2000 wurden 337 Patientinnen mit einem primär diagnostizierten Endometriumkarzinom in der Universitätsfrauenklinik Greifswald behandelt. Während bei einer Patientin die genaue Stadienzuordnung nicht möglich war, konnte bei 336 Patientinnen eine klinische oder postoperative Stadieneinteilung erfolgen (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil von allen Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Stadium	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)	Stadien in Hauptgruppen zusammengefasst	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)
T <sub>x</sub>	1	0,3	T <sub>x</sub>	1	0,3
Ia	37	10,98	I	227	67,36
Ib	107	31,76			
Ic	48	14,24			
I n.n.b.	35	10,39			
IIa	2	0,59	II	47	13,95
IIb	3	0,89			
II n.n.b.	42	12,46			
IIIa	21	6,23	III	55	16,32
IIIb	2	0,59			
IIIc	5	1,48			
III n.n.b.	27	8,01			
IV	7	2,08	IV	7	2,07

227 Patientinnen befanden sich zur Diagnosestellung im Stadium I. Das sind 67,36 % aller betroffenen Frauen die in diesem frühen Stadium diagnostiziert werden konnten. 13,95 % und 16,32 % aller diagnostizierten Endometriumkarzinome befanden sich bereits im Stadium II beziehungsweise III der Erkrankung. Das betraf 47 Frauen im Stadium II und 55 Frauen im Stadium III. 7 Patientinnen wiesen eine karzinomatöse Schleimhautinfiltration im Darm oder der Blase beziehungsweise Fernmetastasen auf und mussten dem Stadium IV zugeordnet werden. Davon waren 2,08 % der Patientinnen betroffen.

Eine weitere stadienabhängige Unterteilung ist für ein Drittel (32,94 %) der Patientinnen nicht möglich gewesen. Die verbleibenden Personen gliederten sich hauptsächlich mit 10,98 % dem Stadium Ia, mit 31,76 % dem Stadium Ib, mit 14,24 % dem Stadium Ic und mit 6,23 % dem Stadium IIIa zu. Nur 3,55 % aller Frauen mit Endometriumkarzinom verteilten sich auf die verbleibenden Stadien II a und b und III b und c.

### 3.1.2. Stadienverteilung aller operativ behandelten Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Von den im 11 jährigen Beobachtungszeitraum zwischen 1990 und 2000 diagnostizierten Endometriumkarzinomen konnten 238 operativ behandelt werden. Somit konnten 70,62 % aller betroffenen Frauen einer operativen Therapie zugeführt werden. Wird der gewonnene histologische Befund der Stadieneinteilung zugrunde gelegt, ergibt sich folgendes Verteilungsbild (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil von allen operierten Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Stadium	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen operierten Patientinnen (%)	Stadien in Hauptgruppen zusammengefasst	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen operierten Patientinnen (%)
pT1a	35	14,71	pT1	186	78,15
pT1b	100	42,02			
pT1c	47	19,75			
pT1	4	1,68			
pT2a	2	0,84	pT2	14	5,88
pT2b	2	0,84			
pT2	10	4,2			
pT3a	20	8,4	pT3	34	14,29
pT3b	0	0			
pT3c	5	2,1			
pT3	9	3,78			
pT4	4	1,68	pT4	4	1,68

Von den operierten Frauen befanden sich 78,15 %, das sind 186 Patientinnen, im Stadium I. 14 Frauen (5,88 %) wurden im Stadium II, 34 (14,29 %) im Stadium III und 4 (1,68 %) im



fortgeschrittenen Stadium IV operativ behandelt.

Bei 23 (9,66 %) operierten Endometriumkarzinomen war aus den Akten eine genaue Stadieneinteilung nicht ersichtlich. Die verbleibenden 215 Karzinome des Endometriums (90,34 %) können in 35 Fällen (14,71 %) dem Stadium pT1a, in 100 Fällen (42,02 %) dem Stadium pT1b, in 47 Fällen (19,75 %) dem Stadium pT1c, in 20 Fällen (8,4 %) dem Stadium pT3a und in 5 Fällen (2,1 %) dem Stadium pT3c zugeordnet werden. Ein sehr geringer Prozentsatz von 0,84 % (2 Patientinnen) verteilen sich jeweils auf das Stadium pT2a und pT2b.

### 3.1.3. Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom

#### 3.1.3.1. Allgemeine Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom

Bei den 337 Patientinnen mit primären Endometriumkarzinom konnten bei 7 Patientinnen Fernmetastasen nachgewiesen werden. Das entspricht einer Prävalenz von 2,01 %.

Spezifiziert zeigen sich Knochen- und inguinale Lymphknotenmetastasen in 0,3 % (jeweils 1x); Nabel- und Lungenmetastasen in 0,59 % (jeweils 2x) und Lebermetastasen in 1,19 % (4x) der Fälle (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Prävalenz einzelner Metastasen bezogen auf alle untersuchten Patientinnen (n=337)

Metastasenlokalisierung	Anzahl	Prävalenz
Knochen	1	0,3
inguinale Lymphknoten	1	0,3
Nabel	2	0,59
Lunge	2	0,59
Leber	4	1,19

#### 3.1.3.2. Stadienabhängige Prävalenz von Fernmetastasen beim Endometriumkarzinom

Die stadienabhängige Prävalenz von Fernmetastasen des Endometriumkarzinoms aller untersuchten Patientinnen wird getrennt von der der operativ versorgten Patientinnen

dargestellt.

Werden alle 337 Patientinnen mit Endometriumkarzinom zwischen 1990 und 2000 betrachtet, so trat die 1 Knochenmetastase im Stadium IV mit einer Prävalenz von 14,29 % auf. Von den Nabelmetastasen (2 Fälle) trat eine im Stadium IV mit einer Prävalenz von 14,29 % und die andere im Stadium I mit einer dem Stadium entsprechenden Prävalenz von 0,44 % auf. Die als Metastasen zu wertenden Absiedlungen des Endometriumkarzinoms in den inguinalen Lymphknoten in einem Fall traten im Stadium IV mit einer Häufigkeit von 14,29 % auf. Bei je 1 Patientin wurden Lungenfilae mit einer Prävalenz von 14,29 % im Stadium IV und 1,82 % im Stadium III diagnostiziert. Lebermetastasen waren am häufigsten zu finden und betrafen 4 von 337 Patientinnen. Jeweils 2 Leberfilae traten im Stadium III und IV auf mit einer Prävalenz von 3,64 % beziehungsweise 28,57 % (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Stadienabhängige Prävalenz der Fernmetastasen aller Patientinnen mit Endometriumkarzinom der Jahre 1990 bis 2000 (n=337)

Metastasenlokalisation	Stadium	Anzahl	Prävalenz in %
Knochenmetastasen	IV	1	14,29
Nabelmetastasen	I	1	0,44
	IV	1	14,29
inguinale Lymphknoten	IV	1	14,29
Lungenmetastasen	III	1	1,82
	IV	1	14,29
Lebermetastasen	III	2	3,64
	IV	2	28,57

Werden nur die operativ gesicherten Stadien in die Auswertung einbezogen, sind 4 Metastasierungen bei 238 Patientinnen zu ermitteln. Dies entspricht einer Prävalenz von 1,68 %.

In diese Patientinnengruppe fällt die Knochenmetastase im Stadium IV, die in diesem Stadium mit einer Häufigkeit von 25 % auftritt. Die Nabelmetastase im Stadium I tritt mit einer Prävalenz von 0,54 % in diesem Frühstadium auf. Im operierten Patientengut traten 2 von den insgesamt 4 Lebermetastasen auf. Jeweils 1 verteilt sich auf das Stadium III (Prävalenz: 2,94 %) und Stadium IV (Prävalenz: 25 %) (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Stadienabhängige Prävalenz der Fernmetastasen aller operierten Patientinnen mit Endometriumkarzinom der Jahre 1990 bis 2000 (n=238)

Metastasen-lokalisation	Stadium	Anzahl	Prävalenz in %
Knochen	IV	1	25
Nabel	I	1	0,54
Leber	III	1	2,94
	IV	1	25

Insgesamt trat eine Lebermetastasierung im operierten Patientengut in 0,84 %, eine Knochen- und Nabelmetastasierung in 0,42 % der Fälle auf.

#### 3.1.4. Ergebnisse der Untersuchungsverfahren zur Überprüfung auf das Vorliegen von Fernmetastasen

Im Folgenden sind die zur Beurteilung von Fernmetastasen relevanten Ergebnisse der durchgeführten Staginguntersuchungen dargestellt. In Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen können die Computertomographie und Magnetresonanztomographie verschiedener Sites, die Nierensonographie, das intravenöse Kontrastmittelurogramm, die abdominale Sonographie und die Röntgenuntersuchung des Thorax dargestellt werden. Aufgeführt sind falsch negative oder positive Befunde, fragliche oder metastasenverdächtige Ergebnisse aller 337 Patientinnen in den Jahren 1990 bis 2000.

##### 3.1.4.1. Ergebnisse der Röntgenuntersuchung des Thorax

Von allen im 10 Jahreszeitraum untersuchten Patientinnen wurde bei 284 Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Röntgenuntersuchung des Thorax durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 84,27 % der Patientinnen. Die Stadienverteilung innerhalb dieser Untersuchung zeigt die Tabelle 8.

**Tabelle 8:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Endometriumkarzinom während der Röntgen –Thoraxuntersuchung (n=284)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
Tx	1	0,35
I	189	66,55
II	36	12,68
III	51	17,96
IV	7	2,46

Bei 2 Patientinnen wurden Metastasen gefunden. Eine Bestätigung dieser Befunde durch eine Zweituntersuchung erfolgte nicht. Auch die 4 fraglichen Befunde in der Auswertung der Röntgenbilder wurden nicht weiter untersucht, aber in der Krankenakte als negativ bewertet. Ein metastasenverdächtiger Befund wurde nach durchgeführter Computertomographie der Lunge mit unauffälligem Ergebnis als falsch positiver Röntgen-Thoraxbefund gewertet. Die Diagnose der auf Metastasen verdächtigen Befunde erfolgte im Stadium IV beziehungsweise III. Die Patientin mit dem falsch positiven Röntgen-Thorax Befund befand sich im Stadium II und alle fraglichen Befunde wurden bei Frauen im Stadium I erhoben (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Ergebnisse der Röntgen-Thoraxuntersuchung bei allen untersuchten Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Metastasen verdächtig	2	III IV
fraglich	4	4x I
falsch positiv	1	II

#### 3.1.4.2. Ergebnisse der Computertomographie

Eine Computertomographie wurde bei 47 Patientinnen, das sind 13,95 % aller untersuchten Frauen durchgeführt. Am häufigsten wurde mit jeweils 13 Untersuchungen das Becken und das Abdomen beurteilt. 7 mal wurde für das kleine Becken und den Situs abdominalis

gleichzeitig ein Computertomogramm angefertigt. Der Schädel wurde 6 mal, das Abdomen zusammen mit dem Thorax 3 mal, der Thorax allein ebenfalls 3 mal und der Schädel zusammen mit dem Abdomen 2 mal untersucht.

In der Summation der Einzeluntersuchungen ergeben sich die folgenden Ergebnisse der Tabelle 10:

**Tabelle 10:** Anzahl der durchgeführten  
Computertomogramme aller  
untersuchten Patientinnen  
(n=337)

Untersuchungs- lokalisation	Anzahl der Untersuchungen
Abdomen	25
Becken	20
Schädel	8
Thorax	6

In diesen 59 computertomographischen Untersuchungen wurde jeweils 1 falsch negativer Befund (intraoperativ tastbarer Lebertumor), 1 falsch positiver Befund (sonographisch bestätigte sich die Lebermetastase nicht), 1 fraglicher Befund (in der Magnetresonanztomographie eindeutiger Zystennachweis) und 1 Lebermetastase (sonographische Bestätigung) nachgewiesen. Alle Patientinnen mit Verdacht auf eine hepatogene Metastasierung, auch die 1 falsch positive Untersuchung, wurden im Stadium IV der Erkrankung geäußert. Das als fraglich eingestufte Ergebnis, bei dem der Verdacht auf eine Zyste bestand, aber ein Karzinom nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, betraf eine Patientin im Stadium Ib (Tabelle 11).

**Tabelle 11:** Ergebnisse der CT Untersuchungen bei allen Patientinnen mit Endometriumkarzinom (n=337)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Metastasen verdächtig	1	IV
fraglich	1	Ib
falsch positiv	1	IV
falsch negativ	1	IV

### 3.1.4.3. Ergebnisse der nierensonographischen Untersuchungen

Bei 55,79 % aller ausgewerteten Patientinnen wurde ein Nierensonogramm angefertigt. In diesen 188 bildgebenden Untersuchungen der Niere wurde in keinem Fall ein metastasenverdächtiger oder fraglicher Befund diagnostiziert.  $\frac{3}{4}$  der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im frühen Stadium I oder II der Erkrankung (Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil der nierensonographisch untersuchten Frauen mit Endometriumkarzinom

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	130	69,15
II	16	8,51
III	37	19,68
IV	5	2,66

### 3.1.4.4. Ergebnisse der intravenösen Kontrastmittelurogramme

Bei den 337 Patientinnen mit Endometriumkarzinom der Jahre 1990 bis 2000 wurde in 179 Fällen ein Urogramm der Nieren mit Kontrastmittel angefertigt.

Falsch positive Befunde wurden in 3 Fällen gefunden. 1 mal konnte eine auf Filae verdächtige Raumforderung der Niere im Nierensonogramm nicht bestätigt werden. Im anderen Fall zeigte nach Verdacht auf eine Knochenmetastase die daraufhin durchgeführte Knochenszintigraphie einen unauffälligen Befund. Im dritten Fall konnten im Urogramm diagnostizierte verkalkte Lymphome in der Computertomographie des Abdomens nicht wiedergefunden werden.

Zwei fragliche Befunde von denen einer auch in der folgenden Nierensonographie fraglich blieb und der andere als Zyste identifiziert wurde und eine im IVU gesehene Nierenzyste, stellte sich im Nierensonogramm ebenfalls als Nierenzyste dar. In einem Fall war das intravenöse Urogramm nicht auswertbar (Tabelle 14). In den verbleibenden 96,09 % der

Nierenurogramme stellte sich kein raumfordernder Prozess dar.

**Tabelle 14:** Ergebnisse der intravenösen Kontrastmittelurogramme bei allen Patientinnen mit Endometriumkarzinom (n=179)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
fraglich	2	Ia
		II
falsch positiv	3	I
		II
		III
nicht auswertbar	1	II

Die stadienabhängige Verteilung der Patientinnen während der intravenösen Kontrastmittelurographie gibt Tabelle 15 wieder.

**Tabelle 15:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil der im IVU untersuchten Frauen mit Endometriumkarzinom (n=179)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	117	65,36
II	29	16,2
III	29	16,2
IV	4	2,24

#### 3.1.4.5. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

Bei 13 Patientinnen wurde eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Das sind 3,86 % aller Frauen mit ausgewertetem Endometriumkarzinom.

Insgesamt wurden 5 Becken-, 3 Abdomen-, 2 Wirbelsäulen-, 1 Schädel-, 1 Leber- und 1 Halsuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie veranlasst.

In keinem Untersuchungsergebnis stellte sich ein metastasenverdächtiger Befund dar.

Während dieser Untersuchung befand sich nur 1 Patientin im Stadium IV und 6 Patientinnen

befanden sich im Stadium III der Erkrankung (Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil der durch MRT untersuchten Frauen mit Endometriumkarzinom (n=13)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	6	46,15
II	0	0
III	6	46,15
IV	1	7,7

#### 3.1.4.6. Ergebnisse der Abdomensonographie

Die Sonographie des Abdomens wurde bei 105 Patientinnen durchgeführt. Das sind 31,16 % aller Patientinnen mit primären Endometriumkarzinom zwischen 1990 und 2000.

Bei einer Patientin im Stadium IIIb wurde eine hepatogene Filialisierung entdeckt und nicht weiter abgeklärt. Die weitere Stadienverteilung gibt Tabelle 17 wieder.

**Tabelle 17:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil der durch Abdomensonographie untersuchten Frauen mit Endometriumkarzinom (n=105)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	57	54,29
II	14	13,33
III	28	26,67
IV	6	5,71



## 3.2.1. Stadienverteilung aller ausgewerteten Patientinnen mit Zervixkarzinom

Im beobachteten 10 Jahreszeitraum von 1990 bis 2000 wurden an der Universitätsfrauenklinik Greifswald 411 Patientinnen mit einem primären Zervixkarzinom betreut. Für 1 Patientin konnte eine genaue Stadienzuordnung nicht erfolgen. Für 6 betroffene Frauen war nur eine Eingliederung in das Stadium I, für 12 in das Stadium II und für 107 in das Stadium III möglich. Die verbleibenden 285 Patientinnen konnten subklassifiziert werden (Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil von allen Patientinnen mit Zervixkarzinom

Stadium	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)	Stadien in Hauptgruppen zusammengefasst	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)
T <sub>x</sub>	1	0,24	T <sub>x</sub>	1	0,24
Ia1	39	9,49	I	193	46,96
Ia2	17	4,14			
Ia	57	13,87			
Ib1	4	0,97			
Ib2	5	1,22			
Ib	130	31,63			
IIa	9	2,19	II	48	11,68
IIb	19	4,62			
IIa+b	8	1,95			
IIIa	2	0,49	III	145	35,28
IIIb	29	7,06			
IIIa+b	7	1,7			
IV	24	5,84	IV	24	5,84

Die meisten Patientinnen mit Zervixkarzinom wurden im Stadium I mit insgesamt 193 Fällen diagnostiziert.  $\frac{3}{4}$  von ihnen kamen mit makroskopisch sichtbaren Tumoren (n=130) und  $\frac{1}{4}$  mit nur mikroskopisch nachweisbaren Tumoren zur Therapie in unsere Klinik. Den zweitgrößten Anteil stellten die Patientinnen im Stadium III dar. 145 Frauen wurden im beobachteten Zeitraum in diesem fortgeschrittenen Stadium vorgefunden. Mit 48 Fällen und einem Anteil von 11,68 % an allen primären Zervixkarzinomen folgte das Stadium II vor dem Stadium IV mit 24 diagnostizierten Patientinnen und einer Häufigkeit von 5,84 % zum

Zeitpunkt der primären Diagnosestellung.

### 3.2.2. Stadienverteilung aller operativ behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom

Nach Diagnosestellung eines Zervixkarzinoms konnten 233 (56,69 % ) von den 411 untersuchten Patientinnen einer operativen Therapie zugeführt werden. Das hier dargestellte Ergebnis gibt das Stadium zum Zeitpunkt der primären Diagnose an. Ein Downstaging durch eine neoadjuvante Chemotherapie ist nicht berücksichtigt. Im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe verschiebt sich der prozentuale Anteil zugunsten der früheren Stadien (Tabelle 19).

**Tabelle 19:** Stadienverteilung und prozentualer Anteil von allen operierten Patientinnen mit Zervixkarzinom

Stadium	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)	Stadien in Hauptgruppen zusammengefasst	Anzahl der Patientinnen	Prozentanteil von allen Patientinnen (%)
Ia1	37	15,88	I	181	77,68
Ia2	17	7,3			
Ia	55	23,61			
Ib1	4	1,72			
Ib2	5	2,15			
Ib	122	52,36			
IIa	7	3	II	36	15,45
IIb	16	6,87			
IIa+b	5	2,15			
IIIa	0	0	III	15	6,44
IIIb	5	2,15			
IIIa+b	0	0			
IV	1	0,43	IV	1	0,43

### 3.2.3. Prävalenz von Fernmetastasen beim Zervixkarzinom

#### 3.2.3.1. Allgemeine Prävalenz von Fernmetastasen beim Zervixkarzinom

Bei 9 Patientinnen wurde primär ein metastasiertes Stadium festgestellt. Dies entspricht einer Prävalenz von 2,19 %.

Nahezu jede Patientin wies in der metastasierten Situation Leberfilae auf. Bei 7 von den 9 im Stadium IVb befindlichen Patientinnen ließen sich Lebermetastasen nachweisen. Knochen-, Lungen- und Lymphknotenmetastasen waren gleichhäufig bei 0,73 % aller untersuchten Patientinnen mit jeweils 3 Fällen vertreten. Eine Metastasierung in die Niere wurde nur 1 mal nachgewiesen (Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Prävalenz einzelner Metastasen bezogen auf alle untersuchten Patientinnen (n=411)

Metastasenlokalisierung	Anzahl	Prävalenz
Leber	7	1,7
Lymphknoten	3	0,73
Lunge	3	0,73
Knochen	3	0,73
Niere	1	0,24

#### 3.2.3.2. Stadienabhängige Prävalenz von Fernmetastasen beim Zervixkarzinom

Die Metastasierungshäufigkeit von Zervixkarzinomen wird stadienabhängig zum einen für alle untersuchten Patientinnen der Jahre 1990 bis 2000 und zum anderen nur für die operativ versorgten Patientinnen dargestellt. Von den 9 Patientinnen im metastasierten Stadium wurde eine Frau einer operativen Therapie zugeführt.

Alle Patientinnen mit Fernmetastasen befanden sich bis auf eine im Stadium T4. Nur bei einer Patientin lag während der nachgewiesenen Metastasierung noch eine klinisches Stadium 3 vor (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Stadienabhängige Prävalenz der Fernmetastasen aller Patientinnen mit Zervixkarzinom der Jahre 1990 bis 2000 (n=441)

Metastasenlokalisation	Stadium	Anzahl	Prävalenz in %
Leber	IV	6	25
	III	1	0,69
Lymphknoten	IV	3	12,5
Lunge	IV	3	12,5
Knochen	IV	3	12,5
Niere	IV	1	4,17

Patientinnen, die einer operativen Therapie zugänglich waren, wiesen nur in einem Fall (0,43 %) Fernmetastasen in der Leber und im Knochen auf. Diese Patientin befand sich im Stadium T4 (Tabelle 22).

**Tabelle 22:** Stadienabhängige Prävalenz der Fernmetastasen aller operierten Patientinnen mit Zervixkarzinom der Jahre 1990 bis 2000 (n=233)

Metastasenlokalisation	Stadium	Anzahl	Prävalenz in %
Knochen	IV	1	100
Leber	IV	1	100

### 3.2.4. Ergebnisse der Untersuchungsverfahren zur Überprüfung auf das Vorliegen von Fernmetastasen

Im Folgenden sind die zur Beurteilung von Fernmetastasen relevanten Ergebnisse der durchgeführten Staginguntersuchungen dargestellt. Alle hier abgebildeten Ergebnisse wurden zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung gewonnen. In Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Untersuchungen können die Computertomographie und Magnetresonanztomographie verschiedener Sites, die Nierensonographie, das intravenöse Kontrastmittelurogramm, die abdominale Sonographie, die Knochenszintigraphie und die Röntgenuntersuchung des Thorax dargestellt werden.

Ausgewertet wurden falsch negative oder positive Befunde, fragliche oder metastasenverdächtige Ergebnisse aller 411 Patientinnen mit Zervixkarzinom in den Jahren 1990 bis 2000.

#### 3.2.4.1. Ergebnisse der Röntgenuntersuchung des Thorax

Insgesamt wurden 324 thorakale Röntgenaufnahmen angefertigt. Damit wurde bei 78,83 % aller Patientinnen diese Untersuchung durchgeführt.

Die zum Metastasenausschluss durchgeführten Untersuchungen konnten in nur  $\frac{1}{3}$  eindeutig Metastasen nachweisen. Die verbleibenden  $\frac{2}{3}$  der suspekten Ergebnisse waren als fraglich oder falsch positiv einzuschätzen (Tabelle 23).

**Tabelle 23:** Ergebnisse der Röntgen-Thoraxuntersuchung  
bei allen untersuchten Patientinnen mit  
Zervixkarzinom

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Metastasen verdächtig	3	3x IV
fraglich	5	3x I 2x III
falsch positiv	1	IV

Von den drei auf Metastasen verdächtigen Befunden sind zwei durch eine Computertomographie gesichert wurden. Der falsch positive Befund konnte im Rahmen einer Autopsie abgeklärt werden, in der sich posttuberkulöse Veränderungen fanden. Die fünf fraglichen Befunde blieben ohne Kontrolle.

Alle Patientinnen mit Verdacht auf Metastasen befanden sich bereits im Stadium IV. Die 5 fraglichen Befunde konnten in 2 Fällen dem Stadium III und in 3 Fällen dem Stadium I zugeordnet werden (Tabelle 23). Wird die Untersuchung für alle Stadien aufgeschlüsselt ergibt sich Tabelle 24.

**Tabelle 24:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während der Röntgen-Thoraxuntersuchung (n=324)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
Tx	1	0,31
I	145	44,75
II	44	13,58
III	121	37,35
IV	13	4,01

### 3.2.4.2. Ergebnisse der Computertomographie

Bei 116 Frauen wurde während der Primärdiagnostik zum Staging eine Computertomographie (CT) veranlasst. Aufgeteilt in die einzelnen Untersuchungslokalisationen ergibt sich folgende Tabelle (Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Anzahl der CT-Untersuchungen bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der Jahre 1990-2000 (n=411)

Untersuchungslokalisation	Anzahl
Abdomen	57
Becken	63
Schädel	6
Thorax	6

Eine Indikation zur Computertomographie des kleinen Beckens oder des Abdomens wurde in fast der Hälfte der durchgeführten Untersuchungen schon in den Stadien I oder II gesehen. Dagegen wurden die CT des Schädels oder des Thorax fast ausschließlich ab dem Stadium III vereinzelt für notwendig gehalten (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** stadienabhängige Verteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom in den einzelnen computertomographischen Untersuchungen (n=411)

Stadium	CT – Abdomen	CT – Becken	CT - Schädel	CT - Thorax
Tx	1	0	0	0
I	19	22	0	1
II	7	6	0	0
III	20	30	4	3
IV	10	5	2	2

In der Computertomographie des Abdomens ließen sich 3 Knochenmetastasen darstellen, die nicht weiter kontrolliert wurden. In 10 Fällen wurden positive Lymphknoten gesehen, die in 1 Fall histologisch bestätigt werden konnten. In einem anderen Fall war die Lymphknotenhistologie negativ, obwohl im CT ein Befall beschrieben wurde. Dies ist als falsch positives Ergebnis zu werten. 2 Leberfilae und jeweils eine Metastase in der Lunge und der Niere konnten durch die Computertomographie gesichert werden.

Insgesamt vier mal bewertete der Radiologe den Befund als fraglich. Einer dieser fraglichen Herde stellte sich mittels Sonographie als positiver Leberbefund heraus. Neben zwei nicht zu beurteilenden Untersuchungen, gab es noch einen falsch negativen Befund. Intraoperativ ließ sich hier ein Lebertumor tasten (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Ergebnisse der CT – Abdomenuntersuchung bei allen untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=57)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Knochenfilae	3	2x IV II
Leberfilae	2	2x IV
Lungenfilae	1	IV
Nierenfilae	1	IV
falsch negativ	1	IV
fraglich	4	IV 2x III II

In den sechs durchgeführten Computertomographien des Thorax ließ sich ein metastasenverdächtiger Befund eruieren. Diese Patientin befand sich zu diesem Zeitpunkt bereits im Stadium IV.

Die häufigste durchgeführte computertomographische Untersuchung war die des kleinen Beckens. Sie wurde bei 15,33 % (n=63) aller Patientinnen angewandt. Es ließen sich jeweils ein verdächtiger Befund im Knochen und den Lymphknoten finden, die beide nicht weiter kontrolliert wurden. Eine Untersuchung lieferte ein fragliches Ergebnis (Tabelle 28).

**Tabelle 28:** Ergebnisse der CT – Beckenuntersuchung bei allen untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=63)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Knochenfilae	1	IV
fraglich	1	III

Der Schädel wurde in 6 Fällen einer Untersuchung unterzogen und war jedes mal als unauffällig eingestuft wurden.

#### 3.2.4.3. Ergebnisse der nierensonographischen Untersuchungen

Bei 206 Patientinnen wurde eine Nierensonographie durchgeführt. Das sind 50,12 % aller 411 untersuchten Frauen. In einem Fall konnte der Verdacht auf eine Nierenmetastase geäußert und im Computertomogramm bestätigt werden. Diese Patientin befand sich im Stadium IV der Erkrankung. Die Tabelle 29 schlüsselt die weitere stadienabhängige Verteilung während der Nierensonographie auf.



**Tabelle 29:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während der Nierensonographie (n=206)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
Tx	1	0,49
I	102	49,51
II	21	10,19
III	65	31,56
IV	17	8,25

#### 3.2.4.4. Ergebnisse der intravenösen Kontrastmittelurogramme

Zwei Drittel (n=278; 67,64 %) aller Frauen erhielten eine intravenöse Ausscheidungsurographie. Durch diese Untersuchung konnten drei suspekte Befunde erhoben werden, die nicht weiter kontrolliert wurden. Zwei von diesen Patientinnen wurden nicht operiert und im Stadium III eingruppiert. Die dritte Patientin konnte postoperativ als Stadium II klassifiziert werden. Ein fraglicher Befund wurde ebenfalls nicht kontrolliert. Durch die Operation konnte bei dieser Patientin ein Stadium Ia1 diagnostiziert werden. Zwei Ergebnisse mussten als falsch positiv bewertet werden, da sich der urographische Befund im Sonogramm nicht wiederfinden ließ. Beide Frauen befanden sich im Stadium I. Bei einer Patientin im Stadium III, konnte eine Knochenmetastase gesichtet werden (Tabelle 30).

**Tabelle 30:** Ergebnisse der IVU-Untersuchung bei allen untersuchten Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=278)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Nierenfilae	3	2x III II
Knochenfilae	1	III
fraglich	1	I
falsch positiv	2	I

Eine Übersicht über die Stadienzuordnung der 278 Patientinnen, bei denen ein iv – Urogramm durchgeführt wurde, liefert Tabelle 31.

**Tabelle 31:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während des IVU (n=278)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	131	47,12
II	39	14,03
III	101	36,33
IV	7	2,52

#### 3.2.4.5. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

In den 45 durchgeführten Untersuchungen des kleinen Beckens und eines MRT der Leber im Stadium III, fanden sich keine Metastasen, fragliche oder falsch positive Befunde (Tabelle 32).

**Tabelle 32:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während der MRT (n=45)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	5	11,11
II	5	11,11
III	33	73,33
IV	2	4,45

## 3.2.4.6. Ergebnisse der Abdomensonographie

Das Abdomen wurde 135 mal mittels Sonographie untersucht. Das betraf 32,85 % der Patientinnen in den Jahren 1990 bis 2000. Vier mal wurde der Verdacht auf eine Lebermetastasierung beschrieben. Eine Patientin wurde davon im CT nachkontrolliert mit fraglichem Ergebnis. In einem anderen Fall fielen fragliche Filae supekte kleinere Läsionen auf, die im CT der Leber nicht darstellbar waren (Tabelle 33).

**Tabelle 33:** Ergebnisse der Sonographie des Abdomens bei allen Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=135)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Leberfilae	4	2x IV 2x III
fraglich	1	III

Das Verhältnis der Stadien in den 135 abdominalen Sonographien ist aus Tabelle 34 zu ersehen.

**Tabelle 34:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während der abdominalen Sonographie (n=135)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
Tx	1	0,74
I	47	34,81
II	11	8,15
III	63	46,67
IV	13	9,63

## 3.2.4.7. Ergebnisse der Knochenszintigraphie

Ein Verdacht auf Knochenmetastasierung und ein fraglicher Befund waren das Ergebnis von 26 durchgeführten Knochenszintigrammen. Beide Befunde haben somit eine Prävalenz von 3,85 %. Beide auf Filae suspekten Untersuchungsergebnisse wurden im Stadium IV geäußert (Tabelle 35). Die Tabelle 36 gibt die weitere Stadienverteilung wieder.

**Tabelle 35:** Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom (n=26)

Art des Befundes	Anzahl	Stadium
Knochenfilae	1	IV
fraglich	1	IV

**Tabelle 36:** Stadienverteilung der Patientinnen mit Zervixkarzinom während der Skelettszintigraphie (n=26)

Stadium	Anzahl	Anteil an untersuchten Patientinnen (%)
I	4	15,38
II	3	11,54
III	16	61,54
IV	3	11,54

### 3.3.1. Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen von Alat, Asat, De-Ritis-Quotienten, AP und Gamma-GT bei hepatogen und nicht hepatogen metastasierten Patientinnen

In diese Untersuchung wurde die Auswertung der Transaminasen Alat und Asat, sowie der Gamma-GT und alkalischen Phosphatase einbezogen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt getrennt nach den Entitäten Zervix- beziehungsweise Endometriumkarzinom.

Innerhalb der Ergebnisauswertung werden die Laborwerte der nicht metastasierten Patientinnen jeweils stadienabhängig denen der mit Lebermetastasen diagnostizierten Karzinompatientinnen gegenübergestellt.

Die Aspartat-Aminotransferase wurde bei 375 (91,24 %) der 411 Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom bestimmt. Sie ist der am häufigsten bestimmte Laborwert. Auch bei den Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337) ist die Asat mit 260 (77,2 %) Bestimmungen das am häufigsten untersuchte Leberenzym.

Mittels Varianzanalyse (Oneway Anova), in der die Jahre 1990 bis 2000 die Gruppenvariablen darstellten, wurde gezeigt, dass die Asat-Serumkonzentrationen bei Frauen mit einem Zervixkarzinom keine Unterschiede (Signifikanz  $\alpha = 0,286$  ( $\alpha > 0,05$ )) aufwiesen. Bei Patientinnen mit einem Karzinom des Endometriums lag  $\alpha$  mit 0,019 unter 0,05 und widerlegt die Nullhypothese, dass alle Jahrgänge vergleichbare Größenwerte beinhalten. Der anschließend durchgeführte Post-Hoc-Test ergab eine Differenz des Jahres 1998 zu allen anderen Jahren. Auf Grund dieses Kenntnis, wurden die Asat – Serumwerte des Jahres 1998 (n=29) nicht in die weitere Ergebnisauswertung einbezogen (Tabelle 37).

**Tabelle 37:** Varianzanalyse der Asat-Konzentrationen über die Jahre 1999 - 2000 bei Patientinnen mit Endometrium- und Zervixkarzinom

	Anzahl der Asatbestimmungen (n)	Standardabweichung	Mittelwert	Minimum	Maximum	Signifikanz
Endometriumkarzinom	289	0,39	0,43	0,14	5,05	0,019
Zervixkarzinom	376	0,23	0,38	0,13	2,15	0,286

Werden die Tumorstadien und die Fernmetastasen als Gruppenvariablen eingesetzt, so lassen sich in der Varianzanalyse keine Unterschiede der Asat – Serumkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen. Beide Tumorentitäten zeigen keine Stadien oder Fernmetastasen abhängigen Unterschiede in den Asat – Serumleveln ( $\alpha = 0,55$ ) beim Zervixkarzinom (Tabelle 38) und  $\alpha = 0,97$  beim Endometriumkarzinom (Tabelle 39).

**Tabelle 38:** Asat-Bestimmungen (n=376) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom (n=411)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	0,4	0,43	0,38	0,35	0,58
Anzahl der Bestimmungen	175	43	139	18	8
Standardabweichung	0,4	0,35	0,18	0,21	0,75

**Tabelle 39:** Asat-Bestimmungen (n=260) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	0,40	0,40	0,39	0,32	0,45
Anzahl der Bestimmungen	177	32	45	4	2
Standardabweichung	0,21	0,17	0,36	0,11	0,23

Werden alle nicht metastasierten Patientinnen mit den metastasierten Patientinnen im Hinblick auf unterschiedliche Asat – Serumkonzentrationen verglichen, so lassen sich ebenfalls keine Unterschiede in der Varianzanalyse aufzeigen. Bei einer Patientin mit Lebermetastasen eines Endometriumkarzinoms ( $\alpha = 0,52$ ) und bei einer Patientin mit gleichzeitigen Leber- und Lungenmetastasen ( $\alpha = 0,16$ ) ließen sich im U – Test (nach Mann-Whitney) keine Unterschiede zu den Asat - Konzentrationen der nicht lebermetastasierten Frauen darstellen (Tabelle 40).

**Tabelle 40:** Asat-Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom

	Anzahl der Untersuchungen	Signifikanz
lebermetastasiert	1	
nicht lebermetastasiert	198	0,52
leber- und lungenmetastasiert	1	
nicht lebermetastasiert	198	0,16

Auch die vom Zervixkarzinom ausgehenden Lebermetastasen erhöhen nicht die Serum-Asatkonzentration, wenn sie im Vergleich allen nicht hepatogen metastasierten Patientinnen gegenübergestellt werden. Die Signifikanz im Mann-Whitney-Test liegt deutlich über 0,05 (Tabelle 41).

**Tabelle 41:** Asat-Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom

	Anzahl der Untersuchungen	Signifikanz
lebermetastasiert	8	
nicht lebermetastasiert	376	0,68

Das am zweithäufigsten ermittelte Leberenzym war die Alanin-Aminotransferase. Der Alat – Wert wurde bei 293 (71,29 %) Patientinnen mit Zervixkarzinom und 228 (67,66 %) Patientinnen mit Endometriumkarzinom bestimmt.

Zum Ausschluss von jahresbedingten Schwankungen wurde die Varianzanalyse durchgeführt. Dadurch konnten Unterschiede ( $\alpha = 0,029$ ) zwischen einzelnen Jahren bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom aufgezeigt werden. Bei Patientinnen mit Zervixkarzinom waren diese Unterschiede nicht sichtbar ( $\alpha = 0,408$ ). In dieser Varianzanalyse wurden lebermetastasierte Frauen nicht berücksichtigt (Tabelle 42).

**Tabelle 42:** Varianzanalyse der Alat - Konzentrationen über die Jahre 1999 - 2000 bei Patientinnen mit Endometrium- und Zervixkarzinom

	Anzahl der Asatbestimmungen	Standardabweichung	Mittelwert	Minimum	Maximum	Signifikanz
Endometriumkarzinom	226	0,36	0,48	0,09	2,37	0,029
Zervixkarzinom	285	0,51	0,39	0,09	7,09	0,408

Werden die Daten der Patientinnen mit Endometriumkarzinom mittels Post-Hoc-Test noch weiter differenziert, so lässt sich das Jahr 1998 mit leicht erhöhten Werten isolieren. Aus diesem Grund wurden alle Asatwerte des Jahres 1998 in der Ergebnisauswertung nicht berücksichtigt.

Nach Stadien aufgeschlüsselt und den metastasierten Patientinnen gegenüber gestellt ergeben sich Tabelle 43 und 44.

**Tabelle 43:** Alat-Bestimmungen (n=293) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom (n=411)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	0,44	0,48	0,36	0,33	0,44
Anzahl der Bestimmungen	112	28	128	16	8
Standardabweichung	0,68	0,55	0,31	0,28	0,43

**Tabelle 44:** Alat-Bestimmungen (n=228) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	0,47	0,37	0,40	0,27	0,40
Anzahl der Bestimmungen	132	23	36	4	2
Standardabweichung	0,28	0,27	0,31	0,17	0,23

Aus den Tabellen 43 und 44 geht hervor, dass das Stadium der Erkrankung und eine erfolgte Lebermetastasierung keinen Einfluss auf die Alatserumkonzentrationen haben.



Werden die Stadien I bis IV zusammengefasst und als nicht lebermetastasierte Patientinnengruppe den hepatogen metastasierten Fällen gegenübergestellt, lassen sich auch keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Tabelle 45 zeigt die Daten für Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Die Serumwerte wurden unterteilt in die Gruppe mit ausschließlich hepatogener Metastasierung (n=1) und in eine Patientin mit simultanen Leber- sowie Lungenmetastasen.

**Tabelle 45:** Alat-Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom

	Anzahl der Untersuchungen	Signifikanz
lebermetastasiert	1	
nicht lebermetastasiert	149	0,29
leber- und lungenmetastasiert	1	
nicht lebermetastasiert	149	0,37

Die Tabelle 46 stellt die Daten für das Zervixkarzinom dar. Hier wurden alle vorliegenden Lebermetastasen als eine Gruppe zusammengefasst, um eine weitere Erniedrigung der Fallzahlen zu umgehen.

**Tabelle 46:** Alat-Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom

	Anzahl der Untersuchungen	Signifikanz
lebermetastasiert	8	
nicht lebermetastasiert	285	0,72

Zur Erhöhung der Aussagekraft der Laborparameter Asat und Alat sollten diese ins Verhältnis gesetzt werden und der De-Ritis-Quotient gebildet werden.

Der De-Ritis-Quotient konnte bei 292 (71,05 %) Frauen mit Zervixkarzinom und bei 197 (58,46 %) Frauen mit Endometriumkarzinom errechnet werden.

Eine Varianzanalyse des De-Ritis-Quotienten über die Jahre ist nicht erforderlich. Auf Grund seines Status als Quotient kann keine Varianzanalyse mit den Jahreszahlen als

Gruppenvariablen durchgeführt werden. Zum anderen wurde bereits für Asat und Alat eine Jahres unabhängige Verteilung gezeigt.

Die Auswertung des De-Ritis-Quotienten erfolgte bei Zervixkarzinompatientinnen zum einen stadienabhängig ohne Beachtung der Fernmetastasierung in die Leber (Tabelle 47). Zum anderen wurden die nicht metastasierten Patientinnen aller Stadien den hepatogen metastasierten Fällen gegenübergestellt (Tabelle 48).

**Tabelle 47:** De-Ritis-Quotient (n=292) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom (n=411)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Mittelwerte (U/I)	1,12	1,13	1,31	1,24
Anzahl der Bestimmungen	112	28	130	22
Standardabweichung	0,64	0,66	0,68	0,38

Bei einer zweiseitigen Signifikanz von 0,130 sind keine Unterschiede zwischen den De-Ritis-Quotienten der einzelnen Stadien nachweisbar.

**Tabelle 48:** De-Ritis-Quotient bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom

	Anzahl der Bestimmungen	Signifikanz
lebermetastasiert	3	
nicht lebermetastasiert	292	0,343

Werden alle Patientinnen die zum Zeitpunkt der Primärdiagnose als nicht metastasiert eingestuft wurden, mit den hepatogen metastasierten Frauen verglichen, so lassen sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede im De-Ritis-Quotienten ( $\alpha = 0,343$ ) ermitteln.

Bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom konnte auf Grund der Datenerfassung eine gemeinsame Varianzanalyse mit den Patientinnen der Stadien I bis IV und der lebermetastasierten Endometriumkarzinome durchgeführt werden (Tabelle 49). Die

Aussagekraft dieser gemeinsamen Varianzanalyse, ist mit der beim Zervixkarzinom durchgeführten uneingeschränkt vergleichbar.

**Tabelle 49:** De-Ritis-Quotienten (n=197) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	1,00	1,17	1,09	1,54	1,18
Anzahl der Bestimmungen	132	23	36	4	2
Standardabweichung	0,51	0,51	0,51	0,97	0,12

Zwischen den Gruppen der Stadien I bis IV und der lebermetastasierten Fälle lassen sich statistisch keine Unterschiede aufzeigen ( $\alpha = 0,168$ ). Bei der Auswertung der durchgeführten Statistik ist auf die niedrige Fallzahl der hepatogen metastasierten Frauen mit Zervix- oder Endometriumkarzinom zu achten.

Die Gamma-GT wurde bei diagnostiziertem Zervixkarzinom bei 276 (67,15 %) Patientinnen und nach der Diagnose Endometriumkarzinom bei 176 (52,23 %) Patientinnen bestimmt. Bei Frauen mit Zervixkarzinom wurden wiederum zuerst die Stadien untereinander und dann gemeinsam mit den lebermetastasierten Erkrankungen verglichen (Tabelle 50 und 51).

**Tabelle 50:** Gamma-GT - Bestimmungen (n=276) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom (n=411)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Mittelwerte (U/l)	1,03	0,54	0,78	0,82
Anzahl der Bestimmungen	119	33	103	21
Standardabweichung	4,81	0,43	1,89	0,98

Statistisch zeigten sich zwischen den Größenwerten der Gamma-GT der Stadien I bis IV keine Unterschiede. Diese Unterschiede wurden mit einer zweiseitigen Signifikanz von 0,885 ausgeschlossen.

**Tabelle 51:** Gamma-GT - Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom

	Anzahl der Bestimmungen	Signifikanz
lebermetastasiert	2	
nicht lebermetastasiert	276	0,425

Bei Frauen mit Endometriumkarzinom und Lebermetastasen, wurden alle vier Stadien und die hepatogene Metastasierung wiederum in einer Varianzanalyse zusammengefasst (Tabelle 52).

**Tabelle 52:** Gamma-GT - Bestimmungen (n=176) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	0,60	0,47	0,76	0,45	1,12
Anzahl der Bestimmungen	114	23	34	3	2
Standardabweichung	0,53	0,42	0,97	0,22	1,15

Beim Anschauen der Zahlenwerte scheint sich der Mittelwert bei Lebermetastasen mit 1,12 U/l von dem Durchschnitt der nicht metastasierten Stadien abzuheben. Dies kann mit einer Signifikanz von 0,346 statistisch nicht bestätigt werden. In der Varianzanalyse lassen sich keine Unterschiede zwischen den genannten Gruppen aufdecken.

Am seltensten von den Leberenzymen wurde die alkalische Phosphatase bestimmt. Die Ergebnisse von 159 (38,68 %) Frauen mit Zervixkarzinom und von 86 (25,52 %) Frauen mit Endometriumkarzinom konnten den Krankenunterlagen entnommen werden.

Die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase zeigte sich unabhängig vom primär diagnostiziertem Stadium (Tabelle 53).

**Tabelle 53:** AP - Bestimmungen (n=159) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom (n=411)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Mittelwerte (U/l)	2,58	3,01	3,55	3,88
Anzahl der Bestimmungen	33	13	97	16
Standardabweichung	0,80	1,08	2,97	2,12

Die scheinbare Steigerung der Mittelwerte je Erhöhung des Stadiums lässt sich statistisch nicht verifizieren. Mit einer Signifikanz von 0,191 können keine Unterschiede zwischen den Stadien aufgezeigt werden.

Werden die Stadien I bis IV mit den lebermetastasierten Zervixkarzinomen verglichen (Tabelle 54) lassen sich mit  $\alpha = 0,149$  ebenfalls keine Unterschiede nachweisen.

**Tabelle 54:** AP - Bestimmungen bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom

	Anzahl der Bestimmungen	Signifikanz
lebermetastasiert	2	
nicht lebermetastasiert	159	0,149

Auch bei den Endometriumkarzinomen lassen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien und zu den hepatogen filialisierten Patientinnen darstellen (Tabelle 55). Eine errechnete Signifikanz von 0,108 schließt diese Unterschiede aus.

**Tabelle 55:** AP - Bestimmungen (n=86) bei Patientinnen mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom (n=337)

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Lebermetastasen
Mittelwerte (U/l)	2,87	2,96	3,07	3,47	5,39
Anzahl der Bestimmungen	49	17	18	2	1
Standardabweichung	1,08	0,78	0,69	0,16	-

### 3.3.2. Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen von CASA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, CA 54-9, CEA und SCC bei metastasierten und nicht fernmetastasierten Patientinnen

Die Tumormarker CASA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4, CA 54-9, CEA und SCC wurden soweit möglich erfasst und stadien- sowie metastasenabhängig verglichen.

Insgesamt ist die Anzahl der eruierten Tumormarker sehr gering. Am häufigsten wurden beim Zervixkarzinom CEA (n=299), SCC (n=266) und CA 125 (n=21) bestimmt.

Die Häufigkeiten beim Endometriumkarzinom zeigen sich tendenziell höher. Am häufigsten wurden bei dieser Entität CEA (n=182), SCC (n=40), CA 125 (n=28) und CA 19-9 (n=21) bestimmt. Eine genaue Aufschlüsselung der Häufigkeiten zeigen Tabellen 56 und 57.

**Tabelle 56:** Häufigkeiten der Tumormarker bei Patientinnen mit Zervixkarzinom

Tumormarker	CEA	SCC	CASA	CA 15-3	CA 19-9	CA 125	CA 72-4
Anzahl gesamt	299	266	2	1	5	21	3
Anzahl bei M <sub>0</sub> Patientinnen	292	260	1	1	3	18	2

**Tabelle 57:** Häufigkeiten der Tumormarker bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Tumormarker	CEA	SCC	CASA	CA 15-3	CA 19-9	CA 125	CA 72-4	CA 54-9
Anzahl gesamt	182	40	10	5	21	28	15	2
Anzahl bei M <sub>0</sub> Patientinnen	175	39	9	4	20	26	14	2

Aus den beiden obigen Tabellen wird deutlich, dass eine weitere Statistik formell möglich ist, aber auf Grund niedriger Fallzahlen in der untersuchten Population nur sehr eingeschränkt ausgewertet beziehungsweise beurteilt werden kann.

Im Folgenden werden die einzelnen Metastasenlokalisationen der Gruppe der nicht metastasierten Patientinnen im Vergleich gegenübergestellt. Mittels Mann-Whitney-Test kann gezeigt werden, dass Fernmetastasen die Serumkonzentrationen verschiedener Tumormarker nicht verändern. Dabei werden die Metastasenlokalisationen getrennt aufgeschlüsselt, um Beeinflussungen verschiedener Metastasierungsformen möglichst auszuschließen.

Bei lebermetastasierten Patientinnen mit Zervixkarzinom konnten die Tumormarker CEA, SCC, CA 125 und CA 19-9 ausgewertet werden. Ein Unterschied zwischen hepatogen metastasierten Frauen und nicht metastasierten Frauen ließ sich nur beim SCC berechnen. Während die metastasierten Frauen im Mittel einen SCC- Serumwert von 43,05 aufwiesen, betrug er bei den als M<sub>0</sub> diagnostizierten Frauen 10,88. Bei der Wertung dieses Resultates ist die Fallzahl von 2 Lebermetastasen zu einer Vergleichsgruppe von 260 Patientinnen zu berücksichtigen.

Unterschiede zwischen Leber filialiserten und nicht filialiserten Zervixkarzinomen ließen sich mit CEA, CA 125 und CA 19-9 nicht nachweisen (Tabelle 58).

**Tabelle 58:** Häufigkeiten und Signifikanzen bei Zervixkarzinomen

	SCC		CEA		CA 125		CA 19-9	
	Leberfilae	keine Filae	Leberfilae	keine Filae	Leberfilae	keine Filae	Leberfilae	keine Filae
Anzahl	2	260	3	292	2	18	1	3
Mittelwert	43,05	10,88	1,24	8,56	776,30	42,04	149,84	19,87
Standard-abweichung	11,24	59,95	0,81	30,40	1005,36	68,40	-	26,02
Signifikanz	0,026		0,126		0,059		0,180	

Ist eine Metastasierung in Leber und Lunge gleichzeitig nachweisbar, so kann bei einer Patientin der CEA - Wert in die Auswertung einfließen. Obwohl er mit 53,20 deutlich über dem Mittelwert (8,56) der CEA – Werte der nicht metastasierten Patientinnen liegt (Standardabweichung 30,40), ist bei  $\alpha = 0,103$  kein Unterschied nachweisbar.

Ebenfalls eine Patientin kann berücksichtigt werden, wenn eine gleichzeitige Leber- und Knochenmetastasierung als Grundlage der Auswertung dient. Bei ihr konnten die Tumormarker SCC, CEA, CA 125, CA 19-9, CA 72-4 und CASA erfasst werden (Tabelle 59).

**Tabelle 59:** Häufigkeiten und Signifikanzen bei hepatogen und ossär metastasierten Zervixkarzinomen

	SCC		CEA		CA 125		CA 19-9		CA 72-4		CASA	
	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae
Anzahl	1	260	1	292	1	18	1	3	1	2	1	1
Mittelwert	4,60	10,88	1,50	8,56	67,50	42,04	15,40	19,87	7,50	1,75	1,90	1,90
Standardabweichung	-	59,95	-	30,40	-	68,40	-	26,02	-	0,92	-	-
Signifikanz	0,437		0,543		0,273		0,655		0,221		1,00	

Die Tumormarker SCC und CEA konnten in jeweils einem Fall von ossärer, pulmonaler und kombinierter ossärer, pulmonaler, nephrogener und hepatogener Metastasierung bestimmt werden. Tabelle 60 gibt diese Werte im Einzelnen wieder.

**Tabelle 60:** Häufigkeiten und Signifikanzen bei metastasierten Zervixkarzinomen

		ossäre Filae M <sub>0</sub>		pulmonale Filae M <sub>0</sub>		ossäre pulmonale nephrogene hepatogene Filae M <sub>0</sub>	
		SCC	Anzahl	1	260	1	260
	Mittelwert	34,20	10,88	0,90	10,88	323,00	10,88
	Standardabweichung	-	59,95	-	59,95	-	59,95
	Signifikanz	0,120		0,550		0,087	
CEA	Anzahl	1	292			1	292
	Mittelwert	69,00	8,56			2,50	8,56
	Standardabweichung	-	30,40			-	30,40
	Signifikanz	0,100				0,953	

Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom konnte in einem Fall mit hepatogener Metastasierung ein CEA – Wert eruiert werden. Rein deskriptiv unterscheidet sich dieser (2,4) nicht vom Mittelwert (2,37) der nicht metastasierten Karzinompatientinnen (n=175). Durch den Mann-Whitney-Test konnte dieses Ergebnis statistisch mit einer Signifikanz von 0,329 bestätigt werden.

Bei 2 Frauen waren zum Diagnosezeitpunkt bereits Leber- und Lungenfilae darstellbar. Von den Tumormarkern SCC, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 und CASA konnte



jeweils 1 Wert den Unterlagen entnommen werden.

Im Vergleich der Mittelwerte durch den Mann-Whitney-Test konnte für CEA ein Unterschied herausgestellt werden. Mit  $\alpha = 0,019$  und damit deutlich kleiner als 0,05 der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, kann statistisch der Mittelwert bei hepatogenen Metastasen von 21,70 im Vergleich zu den nicht metastasierten Patientinnen (Mittelwert=2,37) als different bestätigt werden (Tabelle 61).

**Tabelle 61:** Häufigkeiten und Signifikanzen  
bei hepatogen und pulmonal  
metastasierten Endometrium-  
karzinomen

	CEA	
	Filae	keine Filae
Anzahl	2	175
Mittelwert	21,70	2,37
Standard- abweichung	12,16	3,75
Signifikanz	0,019	

Für alle anderen der genannten Tumormarker lassen sich keine Unterschiede feststellen (Tabelle 62).

**Tabelle 62:** Häufigkeiten und Signifikanzen bei hepatogen und pulmonal metastasierten Endometrium-  
karzinomen

	SCC		CA 15-3		CA 125		CA 19-9		CA 72-4		CASA	
	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae
Anzahl	1	39	1	4	1	26	1	20	1	14	1	9
Mittelwert	0,90	0,75	14,90	18,65	15,98	96,22	5,12	136,06	2,00	24,83	5,06	3,30
Standard- abweichung	-	0,72	-	3,65	-	350,33	-	337,59	-	55,99	-	3,74
Signifikanz	0,409		0,480		0,700		0,322		0,643		0,134	

Von Patientinnen mit Endometriumkarzinommetastasen auf den Darm konnten drei CEA – Werte und ein CA 125 Tumormarkerwert erhoben werden. Wie Tabelle 63 zeigt, lassen sich statistisch keine Unterschiede zu den nicht metastasierten Endometriumkarzinomen darstellen.

**Tabelle 63:** Häufigkeiten und Signifikanzen bei intestinal metastasierten Endometriumkarzinomen

	CEA		CA 125	
	Filae	k. Filae	Filae	k. Filae
Anzahl	3	175	1	26
Mittelwert	1,53	2,37	69,90	96,22
Standard- abweichung	0,93	3,75	-	350,33
Signifikanz	0,901		0,199	

### 3.4. Likelihood ratio aus Sensitivität und Spezifität möglicher Untersuchungen beim Zervix- und Endometriumkarzinom

Sind die Sensitivität und die Spezifität einer diagnostischen Methode bekannt, so kann daraus die Likelihood ratio dieses Untersuchungsverfahrens bestimmt werden. Die notwendigen Berechnungsgrundlagen sind im Abschnitt Material und Methoden beschrieben worden.

Die Computertomographie der Leber erreicht nativ und mittels Kontrastmittel eine Sensitivität von 80 bis 90 % (3, 17, 52, 135). Wenige Angaben gehen von einer Sensitivität von 70 % aus (242). Die Spezifität liegt bei 90 % (3, 52, 135).

Wird eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von ebenfalls 90 % vorausgesetzt, ergibt sich für die positive Likelihood ratio 9,0 und für die negative Likelihood ratio 0,11 (Tabelle 64).

**Tabelle 64:** positive und negative Likelihood ratio der CT der Leber

LR +	LR -
9,0	0,11

Die Sensitivität des perkutanen Leberultraschalls liegt zwischen 61 % (121) und 82 % (3). Dabei scheint nach eigenen Erfahrungen eine Sensitivität von 82 % recht hoch platziert. Die Spezifität wird mit ca. 80 % angegeben (3, 121). Die Likelihood ratio (LR) ergibt als positiven Wert (LR+) 3,0 und als negativen Wert (LR-) 0,5 (Tabelle 65).

**Tabelle 65:** positive und negative Likelihood ratio der Leberultraschalluntersuchung

LR +	LR -
3,0	0,5

Zur Erkennung von Lebermetastasen weist die Magnetresonanztomographie (MRT) eine Sensitivität von 62 % und eine Spezifität von 97 % auf (242). Damit ergibt sich eine LR+ von 20,67 und eine LR- von 0,39 (Tabelle 66).

**Tabelle 66:** positive und negative Likelihood ratio der MRT der Leber

LR +	LR -
20,67	0,39

Die Röntgen Übersichtsaufnahme der Lunge hat eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 59 % (135). Damit ergeben sich eine positive Likelihood ratio von 2,0 und eine negative LR von 0,2 (ebenda) (Tabelle 67).

**Tabelle 67:** positive und negative Likelihood ratio der Röntgen-Thoraxaufnahme

LR +	LR -
2,0	0,2

Die Computertomographie des Thorax weist eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 95 % auf (135). Damit ergeben sich eine LR+ von 20,0 und ein LR- von 0 (ebenda) (Tabelle 68).

**Tabelle 68:** positive und negative Likelihood ratio der CT des Thorax

LR +	LR -
20,0	0

Für die Knochenszintigraphie lässt sich eine Sensitivität zwischen 94 und 100 % und eine Spezifität zwischen 86 und 95 % erreichen (47, 100, 128). Werden 96 % für die Sensitivität der Methode und 90 % für deren Spezifität eingesetzt, ergeben sich ein positive Likelihood ratio von 9,6 und eine negative LR von 0,044 (Tabelle 69).

**Tabelle 69:** positive und negative Likelihood ratio der Knochenszintigraphie

LR +	LR -
9,6	0,044

Wie in der Diskussion ausführlich dargestellt wird, liegen für die Nierensonographie unterschiedliche Angaben zur Sensitivität und Spezifität vor. Für die eigene Arbeit wird von einer Sensitivität von 60 % und einer Spezifität von 80 % ausgegangen. Damit ergibt sich eine positive Likelihood ratio von 3,0 und eine LR- von 0,5 (Tabelle 70).

**Tabelle 70:** positive und negative Likelihood ratio der Nierensonographie

LR +	LR -
3,0	0,5

### 3.5. Positive und negative prädiktive Werte möglicher Untersuchungen beim Zervix- und Endometriumkarzinom

Ist die Sensitivität und Spezifität oder die positive und negative Likelihood ratio eines Untersuchungsverfahrens bekannt, so lässt sich bei ebenfalls bekannter Prätestwahrscheinlichkeit einer möglichen Metastasierung der positive oder negative prädiktive Wert errechnen.

Die Prävalenz von Lebermetastasen beträgt 0,84 % bei Patientinnen mit Endometrium- und 0,43 % bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Mittels der entsprechenden Werte für die Likelihood ratio der CT der Leber (LR+ 9,0 und LR- 0,11) lassen sich folgende Daten ermitteln (Tabelle 71).

**Tabelle 71:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer CT zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	3,8 %	7,15 %
negativer prädiktiver Wert	99,95 %	99,91 %

Nach Einsatz der Likelihood ratio für die Leberultraschalluntersuchung (LR+ 3,0; LR- 0,5) und der oben aufgeführten Prätestwahrscheinlichkeit für Leberfiliae folgt Tabelle 72.

**Tab. 72:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Sonographie zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	1,28 %	2,49 %
negativer prädiktiver Wert	99,78 %	99,57 %

Für das MRT der Leber ergibt sich durch LR+ 20,67 und LR- 0,39 die Tabelle 73.

**Tab. 73:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer MRT zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	8,16 %	14,97 %
negativer prädiktiver Wert	99,83 %	99,67 %

Für die bildgebenden Verfahren zum Ausschluss einer Lungenmetastasierung werden in der vorliegenden Arbeit eine Prävalenz für Lungenfilae beim Zervixkarzinom von 0,73 % und von 0,59 % beim Endometriumkarzinom vorausgesetzt (121, 122). Zusammen mit der positiven Likelihood ratio von 2,0 und der negativen von 0,2 der Röntgen-Thoraxaufnahme lässt sich Tabelle 74 herleiten.

**Tab. 74:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Röntgen - Thoraxübersichtsaufnahme zur Diagnostik von Lungenmetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	1,45 %	1,18 %
negativer prädiktiver Wert	99,85 %	99,88 %

Die veränderten Likelihood ratios (LR+ 20,0; LR- 0) der CT des Thorax schlagen sich auch in den prädiktiven Werten nieder. Diese werden in Tabelle 75 abgebildet.

**Tab. 75:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer CT des Thorax zur Diagnostik von Lungenmetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	12,81 %	10,62 %
negativer prädiktiver Wert	100 %	100 %

Die prädiktiven Werte nach dem Einsatz einer Knochenszintigraphie stellt Tabelle 76 dar. Dabei wurden Prävalenzen für Knochenfilae von 0,42 % beim Endometriumkarzinom und 0,43 % beim Zervixkarzinom vorausgesetzt. Die positive Likelihood ratio beträgt 9,6 die negative LR 0,044.

**Tab. 76:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Skelettszintigraphie zur Diagnostik von Metastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	3,97 %	3,85 %
negativer prädiktiver Wert	99,98 %	99,98 %

Die Prävalenz für Nierenmetastasen beträgt in der eigenen Untersuchung 0,24 %. Mit den entsprechenden Likelihood ratios für die Nierensonographie (LR+ 3,0; LR- 0,5) ergibt sich Tabelle 77.

**Tab. 77:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Nierensonographie zur Diagnostik von Metastasen

	Zervixkarzinom
positiver prädiktiver Wert	0,72 %
negativer prädiktiver Wert	99,88 %



## 4. Diskussion

### 4.1. Stadienverteilung im Patientenkollektiv und Prävalenz der Fernmetastasierung beim Endometriumkarzinom

Im eigenen Patientengut mit primär diagnostiziertem Endometriumkarzinom in den Jahren 1990 bis 2000, insgesamt 336 Patientinnen, befanden sich die meisten Frauen im günstigen Stadium I der Erkrankung. In diesem Stadium konnten wir 227 Frauen, das sind 67,36 %, beobachten. Im Tumorzentrum München konnten von 1798 dokumentierten Frauen mit primärem Endometriumkarzinom 75,2 % diesem Stadium zugeordnet werden (121). Im 24. FIGO- Annual Report des Jahres 2001 wurden 6085 Patientinnen mit Endometriumkarzinom registriert. Davon wurden 69,61 % dem Stadium I subsummiert (76).

Den 47 Patientinnen im Stadium II aus der eigenen Klinik, die 13,95 % des gesamten Kollektives ausmachen, stehen 10,1 % aus dem Tumorzentrum München (121) und 12,7 % nach der FIGO Auswertung gegenüber. In das Stadium III fielen in den eigenen Untersuchungen 16,32 %, nach dem TZM 11,0 % und laut FIGO 13,34 % der Patientinnen. Das Stadium IV ist mit 2,08 % in der vorliegenden Arbeit, mit 3,7 % im TZM und mit 4,35 % im FIGO Bericht vertreten. Die eigenen Daten sind demnach gut mit den nationalen und internationalen Statistiken vergleichbar und spiegeln somit ein realistisches Patientinnenkollektiv wieder.

Unterschiede zwischen nationalen und internationalen Statistiken und den eigenen Daten bestehen im Anteil der operierten Patientinnen. Während nach FIGO Erhebungen (76) und nach den Zahlen des TZM (121) 93,57 % beziehungsweise 94,4 % der diagnostizierten Endometriumkarzinome operiert wurden, betraf dies in der eigenen Klinik nur 70,62 %. Am Beispiel des Stadiums IV lässt sich ein vergleichbarer Altersmittelwert der untersuchten Patientinnen in allen drei hier zitierten Statistiken zeigen. So liegt im Tumorzentrum München der Altersmittelwert im Stadium IV bei 69,7 Jahren (121), nach der Veröffentlichung der FIGO 2001 bei 69,61 Jahren und in der vorliegenden Arbeit bei 66,29 Jahren. Über die Mortalität der behandelten Patientinnen können in allen drei Statistiken keine Aussagen gemacht werden. Diese dürfte aber in der eigenen Klinik nicht signifikant verschieden von der anderer Regionen sein. Somit lässt sich am ehesten noch die hausinterne Operationsindikation und Therapieentscheidung als Grund für die nachweisbare Differenz des operativen Patientinnenanteils vermuten. Die FIGO Auswertung und die Zahlen des TZM zeigen, dass selbst im Stadium vier noch 87,5 % beziehungsweise 91,3 % der Frauen operiert

wurden. Im gleichen Stadium wurden an der Universitätsfrauenklinik Greifswald 57,14 % der Endometriumkarzinomen einer operativen Therapie zugeführt.

Dieser im Vergleich reduzierte operative Anteil geht nicht zu Lasten der fortgeschrittenen Stadien. Wird die stadienabhängige, prozentuale Verteilung der operierten Patientinnen verglichen, so lassen sich in den Greifswalder Zahlen kaum Unterschiede zu den aufgeführten Statistiken finden.

78,15 % der operierten Frauen befanden sich in unserer Klinik im Stadium I. Dem stehen 70,2 % in der FIGO Erhebung (76) und 76,69 % aus dem Tumorzentrum München (121) gegenüber. Im Stadium II befanden sich in Greifswald zum Zeitpunkt der Operation 5,88 % der Frauen. Laut FIGO waren es 12,5 % und in der Münchener Umgebung 8,91 %. Im Stadium III sind es 14,29 % in Greifswald, 13,3 % nach der FIGO Erfassung und 10,81 % nach dem TZM. Das Stadium IV war während der Operation zu 1,68 %, 4,0 % beziehungsweise 3,59 % in entsprechender Reihenfolge vertreten.

Die Prävalenz von Fernmetastasen im eigenen Patientinnenkollektiv beträgt 2,01 %. Darin waren 7 Frauen im metastasierten Stadium zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 337 Patientinnen eingeschlossen. Etwas niedriger liegt die Rate an Fernmetastasen, wenn nur die chirurgisch stadiengesicherten Patientinnen betrachtet werden. Vier (1,68 %) von den 238 operierten Frauen wiesen Filiae auf. Nach den Zahlen der FIGO wiesen 3,0 % der operierten Frauen Metastasen auf und befanden sich im Stadium IVb (76).

Die häufigste Metastasierungslokalisation stellt die Leber mit einer Prävalenz von 1,19 % dar. Die gleiche organbezogene Prävalenz liegt nach den Daten des Tumorzentrums München bei 0,2 % (122). Lungen- und Nabelmetastasen traten gleich häufig bei 0,59 % aller Patientinnen auf. Andere Daten über die Prävalenz von Lungenmetastasen liefern Zahlen zwischen ebenfalls 0,6 % aus dem Tumorzentrum München (122) und 1,32 % aus retrospektiven Studien über 30 Jahre aus Boston / USA (22, 23). Nabelmetastasen wurden in der Literatur bisher nicht statistisch erfasst. Knochen- und Leistenlymphknotenfiliae wurden in unserer Klinik jeweils mit 0,3 % im metastasierten Stadium gefunden.

Hirnmetastasen lassen sich nach Literaturangaben mit einer Prävalenz von 0,48 % (54) im Verlauf der Erkrankung finden und traten bei den von uns untersuchten Patientinnen nicht auf. Insgesamt sind sie sehr selten (7, 12, 37) und werden in 25-33 % erst während der Autopsie entdeckt (179).

Seltene Metastasenlokalisationen ohne statistische Auswertungsmöglichkeiten wurden im Os calcaneus (42) oder in der Mamma (163) beschrieben.

Wird allein das Stadium IV betrachtet, finden andere Autoren bei 83 ausgewerteten Fällen eines primär diagnostizierten Endometriumkarzinoms am häufigsten Lungenfilae, gefolgt von verschiedenen anderen Lokalisationen, vorwiegend Lymphknoten- und Blasenmetastasen (1). Von den eigenen 7 Patientinnen im Stadium IV, waren 4 operabel. Werden diese operativ gesicherten Frauen auf Metastasen untersucht, so lassen sich in 25 % Knochen- oder Lebermetastasen finden. Dieser scheinbar hohe Prozentsatz wird von der niedrigen Patientenzahl deutlich mitbestimmt.

In den anderen Stadien sinkt der prozentuale Anteil der Fernmetastasierung. So fanden sich im Stadium III zu 2,94 % Leberfilae und im Stadium I eine Nabelmetastase (0,54 %).

#### 4.2. Stadienverteilung im Patientenkollektiv und Prävalenz der Fernmetastasierung beim Zervixkarzinom

Im 11 jährigen Untersuchungszeitraum konnten 411 Patientinnen mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom ausgewertet werden.

193 (46,96 %) Frauen befanden sich zum Diagnosezeitpunkt im klinischen Stadium I der Erkrankung. Vergleichbare Auswertungen berichten von 42,99 % (76), 52,7 % (112) oder 38,4 % (121). Dem Stadium II konnten 11,68 % der eigenen Untersuchung, 32,43 % aus der FIGO Datenbank, 23,7 % nach Jones et al. (112) und 34,9 % der Patientinnen aus dem Tumorzentrum München zugeordnet werden. Entsprechend ergeben sich 35,28 %, 20,67 %; 15,8 % beziehungsweise 20,7 % im Stadium III und 5,84 %, 3,91 %, 7,8 % beziehungsweise 5,9 % im Stadium IV.

Auffallend unterschiedlich sind die unterschiedlichen Relationen zwischen Stadium II und III der Literaturangaben und der eigenen Untersuchung. Eine strenge Diagnosestellung in der gynäkologischen Narkoseuntersuchung scheint ursächlich zu sein. Anders als im angloamerikanischen Raum erfolgte bei uns im Stadium II die Indikationsstellung zur Operation und im Stadium III die primäre Radiochemotherapie mit Operationsoption. Die prozentualen Patientenzahlen des Stadium IV liegen wieder in vergleichbaren Relationen. Des weiteren richten sich die Stadienangaben an der Universitätsfrauenklinik Greifswald nach der TNM Klassifikation. Eine Fernmetastasierung beeinflusst nicht das T-Stadium. Die Stadieneinteilung der verwandten Literaturquellen aus dem FIGO - Rapport und dem Tumorzentrum München folgen der FIGO Klassifikation und weisen die Fernmetastasierung mit dem Stadium IVb aus. Ein dritter Punkt, der die Vergleichbarkeit der aufgeführten Daten

einschränkt, ist das schwer zu evaluierende präoperative Stadium der eigenen Patientengruppe. In der zusammenfassenden Übersicht der Ergebnisse dieser Untersuchung sind die klinischen Stadien der nichtoperativ versorgten mit den pT - Stadien der histologischen auswertbaren Patientinnen gemischt.

Aus diesem Grund fällt ein Vergleich der pathologisch zu beurteilenden Stadien leichter. Von den 411 Patientinnen mit primären Zervixkarzinom konnten 233 (56,69 %) operiert werden. Im Einzugsgebiet des Tumorzentrums München wurden 46,8 % der Frauen operiert (121) und nach den Erhebungen der FIGO 44,93 % (76).

Postoperativ wurden 77,68 % der Greifswalder Patientinnen dem Stadium I zugerechnet. 78,48 % der durch die FIGO und 65,1 % der durch das TZM erfassten Frauen befanden sich ebenfalls im Stadium I. Im Stadium II gliederten sich 15,45 % in Greifswald, 15,28 % laut FIGO und 24,3 % nach dem TZM der Patientinnen ein. Ähnlich vergleichbar die Zahlen für das Stadium III mit 6,44 %, 2,16 % beziehungsweise 3,0 % und für das Stadium IV 0,43 %, 1,08 % beziehungsweise 1,7 %.

Eine genauere Unterteilung der Patientinnen in präoperative Chemotherapie oder primäre Operation ist nicht Ziel dieser Untersuchung und wird deshalb nicht weiter verfolgt. Eventuell ergibt sich daraus eine geringe Einschränkung der Vergleichbarkeit der Daten. Für den Nachweis eines repräsentativen Patientinnengutes an der Universitätsfrauenklinik Greifswald, das in der vorliegenden Untersuchung erfasst ist, sind die Zahlen hinlänglich ausreichend. Die Anzahl von 233 operierten Frauen im genannten 11 Jahreszeitraum lässt sich ebenfalls mit anderen onkologischen Zentren messen (116, 207).

Die Prävalenz von Fernmetastasen in der eigenen Arbeit liegt bei 2,19 %. Die Metastasenprävalenz der FIGO ist mit 1,69 % und des TZM mit 2,5 % angegeben. Mit 5,2 % lag sie von Jones et al. berichtet etwas höher (112).

Literatur über die organspezifische Metastasierungsraten beim Zervixkarzinom findet sich nur spärlich. Das Tumorzentrum München beschreibt Lungenfiliae in 0,6 % und Leberfiliae in 0,3 % der primär diagnostizierten Zervixkarzinome (121). Die eigenen Daten liefern mit einer Prävalenz von 0,73 % für Lungenmetastasen vergleichbare Daten unterscheiden sich aber deutlich von der angegebenen Prävalenz für Leberfiliae. 1,7 % sind im eigenen Patientengut zu ermitteln. Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit ist in vielen Fällen einer bildgebenden Leberdiagnostik keine Zweitevaluation erfolgt und im nach herein eine Kontrolle der Befunde ausgeschlossen.

Möglichkeiten der Metastasierung gibt es in jedes Organ oder jeden Körperteil, wie Fallberichte über seltene Lokalisationen wie die Kopfhaut (19), in die Weichteile des Halses (30), die Mamma (105), das Os calcaneus (92) oder das Os temporale (118) zeigen.

Hautmetastasen zählen zu den häufigeren Erscheinungen (105, 106).

Wird über die Lokalisation von Fernmetastasen berichtet, bezieht sich dies zumeist auf die Rezidivsituation oder nach abgeschlossener Primärtherapie. Zumeist wird über Filae in der Leber (29, 35), in der Lunge (56, 81, 199) oder im Knochen (92, 118, 180) publiziert (73). Einige Autoren schließen zusätzlich auch intraabdominale und Lymphknotenmetastasen mit ein (74). Am Beispiel von Lungenmetastasen beim Zervixkarzinom des Stadium Ib bis Iia lässt sich ein Nachweis dieser Filae im Mittel nach 44,5 Monaten führen. Sind während der Primäroperation positive Lymphknoten gefunden wurden, verkürzt sich dieses Intervall auf 20,1 Monate (207). Auf diese Stadien beschränkt finden sich Lungenmetastasen im Follow up bei 7,7 % der Frauen (207).

Zum Zeitpunkt des Versterbens am oder mit einem Zervixkarzinom zeigen sich ebenfalls die häufigsten Fernmetastasen in der Leber (26,5 %) und der Lunge (13,3 %). Mit abnehmender Häufigkeit finden sie sich weiterhin auf der Pleura (10,2 %) oder dem Peritoneum (8,0 %), in den Nebennieren (3,7 %) und Nieren (3,1 %). Raritäten sind das Herz, in dem alle Wandschichten betroffen sein können, das Pankreas, die Milz und die Schilddrüse (132). Insgesamt zeigte sich zum Zeitpunkt des Todes eine Fernmetastasierungsrate zwischen 40,2 % (132) und 70,67 % (98). Für die vorliegende Arbeit ist die Häufigkeit der Fernmetastasierung zum Zeitpunkt des Exitus letales oder im Krankheitsverlauf nicht von Relevanz, wird von der Kenntnis der im Krankheitsverlauf entstehenden Metastasenlokalisierung und damit der Metastasierungsmöglichkeiten abgesehen.

Die eigenen Daten erbringen innerhalb der operativ versorgten Patientinnen nur in einem Fall (0,43 %) eine Fernmetastasierung. Diese Patientin wies Knochen- und Leberfilae auf. Die FIGO Auswertung ergibt ebenfalls 0,43 % Fernmetastasierungsfälle innerhalb des operierten Patientinnenkollektives.

### 4.3. Nutzen des prätherapeutischen Stagings beim Endometrium- und Zervixkarzinom

#### 4.3.1. Prätestchancen von Fernmetastasen beim Endometrium- und Zervixkarzinom

Das prätherapeutische Staging dient der Therapieplanung. Der lokale, regionale oder systemische Progress der malignen Erkrankung ist für das weitere Vorgehen von entscheidender Bedeutung.

Die Indikation zur Wertheim-Meigs'schen Operation ab dem Stadium Ib, das durch einen makroskopisch sichtbaren Befund definiert ist, kann eindeutig gestellt werden. Schwieriger gestaltet sich die Unterscheidung IIb versus IIIb, der eine operative Radikaloperation oder eine (neoadjuvante) primäre Radiochemotherapie folgt (142). Das Vorhandensein von Fernmetastasen reduziert bis auf wenige Ausnahmefälle (29, 35, 199) jede folgende Therapie auf einen palliativen Ansatz.

Zur Feststellung des Stadiums sind nach den Leitlinien der DGGG und des Tumorzentrums München eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung, eventuell in Narkose vorgesehen. Beim Endometriumkarzinom ist die Hysteroskopie oder die Zervix-Corpus-Kürettage obligat. Beim Zervixkarzinom mit endozervikalem Befall sollte sie ebenfalls durchgeführt werden. Weitere Untersuchungen betreffen vorwiegend das Zervixkarzinom und gelten fakultativ auch für das Endometriumkarzinom. So sind eine vaginale Sonographie, ein intravenöses Kontrastmittelurogramm, eine Rekto- und Zystoskopie, ein Röntgenthoraxbefund in zwei Ebenen notwendig (121, 142).

Der Nutzen dieser bildgebenden Verfahren ist durch Hinzuziehen der Likelihood ratio zu bestimmen. Ziel des eingesetzten Testes ist ein deutlicher Zugewinn an Informationen die dem Kliniker nach der Untersuchung zur Verfügung stehen.

Vor dem Untersuchungsverfahren wird die Prävalenz der gesuchten Größe benötigt. Der angestrebte Ausschluss von Fernmetastasen, deren Sinn in der vorgelegten Arbeit analysiert werden soll, setzt zuerst die Kenntnis der Prävalenz von Fernmetastasen voraus.

Zahlreiche Größen beeinflussen das Vorkommen distanter Metastasen. Beobachtungen über einen 27 Jahreszeitraum nach abgeschlossener Bestrahlung eines Zervixkarzinoms zeigen eine Abhängigkeit der Metastasenentstehung vom klinischem Stadium, der endometrialen Invasionstiefe und der Ausbreitung im Becken (73, 91). Da beim Endometriumkarzinom serös-papilläre Formen besonders zeitig metastasieren (89, 139) und beim Adenokarzinom der Zervix die Filialisierungsrate erhöht ist (106, 107), ist die histologische Klassifizierung

ein weiterer Faktor der Metastasenprävalenz. Das Grading (106, 107), der Tumordurchmesser und der Lymphknotenstatus beeinflussen ebenfalls die Metastasierungshäufigkeit beim Zervixkarzinom (224).

Trotz Fehlen genauer Zahlenangaben über die Metastasenprävalenz je nach vorgenanntem Risikofaktor einschließlich der Organspezifität der Metastasierungslokalisation, scheint eine Fernmetastasierungdiagnostik um so sinnvoller je schlechter das Grading, je höher das Stadium, je fortgeschrittener der lokale Prozess, je prognostisch schlechter der histologische Typ und je fortgeschrittener der Nodalstatus ist.

Eine Aussage zur organspezifischen Metastasierung anhand bestimmter Risikofaktoren ist nicht ableitbar (207).

Werden alle Risikofaktoren und alle für die Metastasierung in Frage kommenden Organe zusammengefasst, so sind nach den eigenen Daten nur in 2,08 bis 5,84 % der Fälle Fernmetastasen zu erwarten. In diesem Prozentsatz sind Patientinnen bereits eingeschlossen, für die eine operative Therapie aus Morbiditätsgründen oder auf Grund des fortgeschrittenen Stadiums nicht oder nur im palliativen Ansatz in Frage kommt. Werden die Patientinnen betrachtet, für die eine Operation auch im kurativen Ansatz möglich ist, so beläuft sich die Prävalenz für Fernmetastasen allgemein auf 0,43 % beim Zervixkarzinom und 1,68 % (vorliegende Untersuchung) bis 3,0 % (76) beim Endometriumkarzinom. Auch die niedrigen organspezifischen Prävalenzangaben des Tumorzentrums München mit 0,6 % für Lungenfilae und 0,2 % bis 0,3 % für Leberfilae schließen die nicht operablen Patientinnen mit ein. Die Prävalenz von Fernmetastasen ist folglich nicht genau evaluierbar. Entweder wird sich mit einer organspezifischen Prävalenz für alle möglichen Herdbildungen bei primär diagnostizierten Patientinnen beholfen oder eine organunspezifische Prävalenz wird stellvertretend benutzt. Die Prävalenz wird dementsprechend höher angesiedelt sein, als es tatsächlich der Fall wäre.

Wird nun für die Lebermetastasierung beim Zervixkarzinom eine Prävalenz von 0,43 % zugrunde gelegt, ergibt sich eine A priori odds von 0,0043.

Bevor diese Prä- Testchance mit Hilfe der Likelihood ratio in eine Post- Testchance umgewandelt werden kann, müssen die Spezifität und die Sensitivität der geplanten Untersuchung bekannt sein. Aus diesen beiden Größen kann dann die Likelihood ratio errechnet werden.

#### 4.3.2. Likelihood ratio und prädiktiver Wert möglicher Untersuchungen beim Zervix- und Endometriumkarzinom

##### 4.3.2.1. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Lebermetastasen

Die Standarduntersuchung zum Ausschluss von Lebermetastasen ist die Computertomographie (17, 135, 183). Sie erfüllt mit einer positiven Likelihood ratio von 9,0 die Kriterien für einen guten, fast sehr guten Test. Dieses Ergebnis ist mit den Daten von Kuhns et al. (1989) identisch der die positive Likelihood ratio einer Computertomographie zur Entdeckung von Lebermetastasen mit 8,0 angibt (135).

Wird die aus den eigenen Daten eruierte Prätestchance von 0,0043 mittels eines auf Leberfilae verdächtigen CT-Befundes unterstützt, ergibt sich durch den Faktor 9,0 (LR +) eine Posttestchance von 0,039. Diese Posttestchance lässt sich in eine Posttestwahrscheinlichkeit von 3,8 % umwandeln.

Für die eigenen Daten bedeutet dies, dass eine Patientin mit primär diagnostiziertem Zervixkarzinom bei positivem Computertomogrammbefund der Leber mit einer Wahrscheinlichkeit von 3,8 % Lebermetastasen besitzt. Anders ausgedrückt: Es müssen 100 Frauen mit positivem Leber CT Befund diagnostiziert werden, damit 3,8 Frauen mit tatsächlichen Lebermetastasen eingeschlossen sind.

Wird 0,11 zur Ermittlung des negativen prädiktiven Wertes genutzt, so folgt dem Produkt aus a priori odds (0,0043) und der negativen Likelihood ratio (0,11) eine Posttestchance von 0,00047. Nach Umrechnung in Wahrscheinlichkeiten aus Chancen ergibt sich 0,047 % Posttestwahrscheinlichkeit.

Klinisch ist dieses Resultat gut nachvollziehbar. Da die Wahrscheinlichkeit zur Primärdiagnose eines Zervixkarzinoms Lebermetastasen aufzuweisen mit 0,43 % sehr gering ist, vermindert sie sich erheblich (0,047 %), wenn das Computertomogramm Leberfilae ausschließt. Der negative prädiktive Wert ist mit 99,95 % sehr gut und schließt bei negativem CT – Befund der Leber eine Metastasierung nahezu aus. Für die Klinik spielt dies praktisch keine Rolle, ob eine Patientin zu 0,43 % oder nach aufwendiger und kostenintensiver Untersuchung zu 0,047 % Lebermetastasen aufweist.

Mit einer positiven Likelihood ratio von 9,0 im Computertomogramm der Leber und einer negativen von 0,1 liegt ein guter, fast sehr guter Test zur Bestätigung und zum Ausschluss von Lebermetastasen vor. Dieses Ergebnis bestätigt die klinische Evidenz und die errechneten



Posttestwahrscheinlichkeiten.

Trotzdem wird hier ein deutlicher Variableneinfluss sichtbar. Die Prävalenz spielt eine nicht zu vernachlässigende Größe. Wenn nur sehr selten Lebermetastasen auftreten, kann der Test noch so gut sein, er wird trotzdem keine Filiae nachweisen können. Um so kleiner die Prätestwahrscheinlichkeit, um so kleiner wird in zunehmendem Maße die Posttestwahrscheinlichkeit. Das geschieht völlig unabhängig von der Güte eines Testes, wie sie durch Sensitivität und Spezifität ausgedrückt werden kann (184).

Die Bedeutung der Prävalenz auf die Posttestwahrscheinlichkeit kann anhand der eigenen Untersuchungsdaten mittels der stadienabhängigen Lebermetastasierung beim Endometriumkarzinom hervorgehoben werden. Im Stadium IV beträgt die Prätestwahrscheinlichkeit auf Lebermetastasen 25 %. Dies entspricht einer a priori odds von 0,33. Die bekannte positive Likelihood ratio ist 9,0 und damit die Posttestchance ( $9,0 \times 0,33$ ) 2,97. Für die Posttestwahrscheinlichkeit ergibt sich folglich 74 % als positiver prädiktiver Wert. Wird als Prävalenz 2,94 % des Stadium III als Grundlage der Berechnung angesetzt, folgt ein positiver prädiktiver Wert von 21,26 %. Der positive prädiktive Wert ist damit eindeutig von der Prävalenz der gesuchten Größe abhängig. Um so niedriger das Stadium, um so unwahrscheinlicher ist eine Fernmetastasierung und um so niedriger, oftmals bis an den Wert 0 heranreichend, ist der positive prädiktive Wert (184).

Als Beispiel sei am Stadium III des Endometriumkarzinoms die Bedeutung für die Klinik benannt. Von 100 Frauen die im Stadium III ein positives Ergebnis in der Computertomographie der Leber aufweisen, besitzen nur 21,26 (21,26 % Posttestwahrscheinlichkeit) tatsächlich Leberfiliae. Die Untersuchung würde bei fast 79 Frauen ohne Erkenntnisgewinn sein. Allein im Stadium IV der gleichen Tumorentität profitieren 26 von 100 Frauen nicht von dieser Untersuchung.

Eine andere Größe, die in dieser Arbeit keine erschöpfende Berücksichtigung finden kann, ist die Möglichkeit der veränderten Likelihood ratio in Abhängigkeit von sich verändernden Sensitivitäten und Spezifitäten. Diese sind durch die Cut off Werte geprägt, ab denen ein Befund als positiv oder negativ gilt. Wird zum Beispiel im Computertomogramm der Leber der Cut off Wert nach unten korrigiert, so verringert sich die Sensitivität der Untersuchungsmethode (17) und damit ihre Likelihood ratio.

Da es kaum Literaturangaben zur Prävalenz von Fernmetastasen beim primär diagnostizierten Endometrium- oder Zervixkarzinom gibt, und dementsprechend unzureichend die Angaben über die organspezifischen Metastasierungshäufigkeiten vorliegen und zusätzlich keine Aussagen zur stadienabhängigen Fernmetastasierungshäufigkeit gemacht werden können,

wird im folgenden nur die einfache Prävalenz der eigenen Untersuchung stadienunabhängig und vereinzelt organunabhängig genutzt.

Die Prävalenz von Lebermetastasen beim Endometriumkarzinom beträgt in der eigenen Untersuchung 0,84 %. Gilt dies als Grundlage zur Berechnung des prädiktiven Wertes, so ergibt sich in der Übersicht mit den Daten des Zervixkarzinoms folgende Tabelle:

**Tabelle 78:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer CT zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	3,8 %	7,15 %
negativer prädiktiver Wert	99,95 %	99,91 %

Bei Auswertung der Tabelle 78 ist zu berücksichtigen, dass die Prävalenz bei größeren Patientenkollektiven mit Endometriumkarzinom mit 0,2 % (122) unter der eigenen von 0,84 % liegt und somit noch geringere prädiktive Werte zu erwarten sind. Gleiches gilt für das Zervixkarzinom.

Die Größen Sensitivität und Spezifität des Leberultraschalls liegen deutlich unter denen der Computertomographie. Dies schlägt sich in den Likelihood ratios nieder. Die positive Likelihood ratio von 3,0 ist für einen unbrauchbaren Test bezeichnend. Werden auf Grund der eigenen Prävalenz von 0,43 für das Vorkommen von Lebermetastasen beim Zervixkarzinom die prädiktiven Werte errechnet, ergeben sich als positiver prädiktiver Wert (PPW) 1,28 % und analog als NPW (negativer prädiktiver Wert) 99,78 %. Diese Ergebnisse vermitteln ebenfalls, dass eine stadienunabhängige Sonographie zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Lebermetastasen nicht sinnvoll ist. 100 Frauen zu sonographieren, damit 1,28 von ihnen wirklich als lebermetastasiert identifiziert werden können (während 98,72 falsch positiv sind) oder die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung von 0,43 % auf 0,22 % zu senken ist für die Praxis nicht von Bedeutung.

Zusammen mit den entsprechenden Daten vom Endometriumkarzinom ergibt sich folgende Tabelle:

**Tab. 79:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Sonographie zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	1,28 %	2,49 %
negativer prädiktiver Wert	99,78 %	99,57 %

Die hohe Spezifität der Magnetresonanztomographie der Leber von 97 % (242) hat eine hohe positive Likelihood ratio von 20,67 zur Folge. Ebenfalls wird anhand der MRT-Untersuchung deutlich, dass die niedrige Sensitivität (62 %) (242) eine Erhöhung der LR- bewirkt.

Ein Wert von 0,39 für die LR- liegt an der Grenze zur Unbrauchbarkeit der Untersuchung in Richtung Ausschluss der Diagnose. Für die Praxis bedeutet dieses Beispiel, dass bei negativem Testergebnis eine Metastase trotzdem nicht ganz ausgeschlossen werden kann, da bei niedriger Sensitivität ein falsch negatives Ergebnis wahrscheinlich ist.

Bei vorgegebener Prävalenz von Leberfilae für das Zervixkarzinom von 0,43 % und von 0,84 % für das Endometriumkarzinom ergeben sich folgende Werte:

**Tab. 80:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer MRT zur Diagnostik von Lebermetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	8,16 %	14,97 %
negativer prädiktiver Wert	99,83 %	99,67 %

#### 4.3.2.2. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Lungenmetastasen

Innerhalb der operablen Frauen mit Zervix- oder Endometriumkarzinom konnten keine Lungenmetastasen festgestellt werden. Eine genaue Prävalenz zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ist schwer eruierbar. Die allgemeine Prävalenz im gesamten, auch nicht operablen Patientengut, liegt bei 0,73 % für das Zervixkarzinom und 0,59 % für das Endometriumkarzinom. Damit folgen nach Einsatz dieser Prävalenzen zu hohe prädiktive Werte. Trotzdem sollen sie stellvertretend benutzt werden, da sie mit den Daten des Tumorzentrums München vergleichbar sind (121, 122).

Die Standarduntersuchung zum Ausschluss von Lungenmetastasen ist die Röntgenaufnahme der Lunge (17, 142). Fast ausschließlich wurde in unserer Klinik im untersuchten Zeitraum

zum Primärstaging eine anterior - posterior Aufnahme angefertigt. Die Indikation für diese Untersuchung stellte die anästhesiologische Operationsvorbereitung dar.

Ungeachtet der für einen schlechten Test kennzeichnenden LR+ von 2,0 ergibt sich nach Einsetzen dieser Daten unter Gebrauch der eigenen Prävalenzen folgende Tabelle.

**Tab. 81:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Röntgen -  
Thoraxübersichtsaufnahme zur Diagnostik von Lungenmetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	1,45 %	1,18 %
negativer prädiktiver Wert	99,85 %	99,88 %

Auch für die a-p Aufnahme der Röntgen-Thoraxuntersuchung gilt, dass 100 Frauen mit positivem Befund gefunden werden müssen, damit 1,18 Patientinnen mit Zervixkarzinom oder 1,45 Patientinnen mit Endometriumkarzinom dabei sind, die tatsächlich Lungenfilae besitzen. Eine für den klinischen Alltag nicht ausreichend effektive Untersuchung. Auch der klinische Nutzen der Ausschlussdiagnose bei sehr guten prädiktiven Werten sei noch einmal hinterfragt. Welchen Nutzen hat die Erkenntnis für die einzelne Patientin, wenn die Wahrscheinlichkeit von 0,59 % auf 0,12 % im Falle eines diagnostizierten Endometriumkarzinoms sinkt. Und diese Einschätzung gilt für alle Stadien des primärdiagnostizierten Endometrium- oder Zervixkarzinoms und liegt nach klinischer Evidence unverhältnismäßig höher, als bei reiner Betrachtung der Früh- beziehungsweise niedrigen Stadien I bis III.

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit zum Ausschluss von Lungenfilae stellt die Computertomographie des Thorax dar. Im Gegensatz zum Röntgen – Thorax sind hier noduläre Strukturen oftmals besser abgrenzbar, auch wenn das zu Lasten einer möglichen Lymphangiosis carcinomatosa geht (17).

In der eigenen Untersuchung wurde in 1,78 % der Fälle eine CT zur Beurteilung der Lungenmetastasierung bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom eingesetzt. Alle Untersuchungen lieferten ein negatives Ergebnis. Bei 1,46 % der Patientinnen (6 Untersuchungen) mit Zervixkarzinom wurde eine Computertomographie des Thorax durchgeführt. Dabei entstand 1 mal der Verdacht auf Lungenfilae.

Mit einer LR+ von 20,0 und einer LR- von 0 (135) ist die CT des Thorax als sehr guter Test gekennzeichnet.

Mit den eigenen Prävalenzen im gesamten Patientengut ergibt sich:

**Tab. 82:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer CT des Thorax zur Diagnostik von Lungenmetastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	12,81 %	10,62 %
negativer prädiktiver Wert	100 %	100 %

Die Computertomographie ist eine sehr aussagekräftige Untersuchung. Die geringe Wahrscheinlichkeit von 0,73 % Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Zervixkarzinoms zu besitzen, steigert sich auf 12,81 % bei positivem Befund im CT des Thorax. Trotzdem weisen noch 87,19 Frauen ein falsch positives Untersuchungsergebnis auf und werden zu unrecht durch die Untersuchung verunsichert.

Für alle Patientinnen mit negativem Befund im Lungencomputertomogramm, ist eine Metastasierung in dieses Organ nahezu ausgeschlossen, da für dieses Untersuchungsverfahren eine 100 %ige Sensitivität gilt. Vergleichbare Aussagen treffen auf die Patientinnen mit Endometriumkarzinom zu, die durch diese Untersuchung einen positiven prädiktiven Wert von 10,62 % besitzen.

#### 4.3.2.3. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Knochenmetastasen

Mit einer Prävalenz von 0,42 % trat eine Knochenfilialisierung beim operablen Endometriumkarzinom auf. Die Prävalenz der gleichen Metastasierungsform bei Patientinnen mit Zervixkarzinom lag mit 0,43 % vergleichbar hoch.

Die Standarduntersuchung zur Erkennung von Skelettmetastasen ist das Knochenszintigramm mit Technetium. Gezieltes Röntgen auf Filae suspekter Bezirke und bei weiterer Unklarheit eine Magnetresonanztomographie sind Methoden der Wahl zum Ausschluss von Knochenmetastasen (17). Grundlage ist die sehr gute Sensitivität aber schlechte Spezifität der Knochenszintigraphie (198). Die konventionelle Radiologie mittels Ziellängenaufnahme ist wiederum durch eine schlechte Sensitivität gekennzeichnet und die Magnetresonanztomographie durch eine schlechte Spezifität, aber gute Unterscheidungsmöglichkeit zwischen den Knochenstrukturen (198).

Aus den vorgenannten Daten ergibt sich für die Knochenszintigraphie Tabelle 83.

**Tab. 83:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Skelettszintigraphie zur Diagnostik von Metastasen

	Zervixkarzinom	Endometriumkarzinom
positiver prädiktiver Wert	3,97 %	3,85 %
negativer prädiktiver Wert	99,98 %	99,98 %

Auf Grund der sehr guten Sensitivität der szintigraphischen Untersuchungsmethode von fast 100 %, ist ein sehr guter negativer prädiktiver Wert begründet. Die Spezifität ist ausreichend, was sich an der LR+ von 9,6 zeigt, die einen fast sehr guten Test bei positivem Untersuchungsbefund kennzeichnet. Die Erhöhung der Prätestwahrscheinlichkeit von 0,43 % auf 3,97 % ist die Folge. Die Nutzbarkeit für die klinische Praxis ist trotzdem zu gering, als das diese Methode routinemäßige Bedeutung erlangt.

Weitere Untersuchungen, die sich an ein durchgeführtes Knochenszintigramm anschließen, um fragliche Befunde zu verifizieren, unterliegen noch schlechteren Sensitivitäten oder Spezifitäten. Ein routinemäßiger Einsatz dieser Verfahren ist dadurch ausgeschlossen. Bedeutung erlangen nachfolgende Untersuchungen durch die veränderte Prävalenz der gesuchten Knochenmetastasen. Nach positivem Knochenszintigrammbefund steigt diese auf 3,97 % an und veränderte damit die positiven und negativen prädiktiven Werte der nachfolgend eingesetzten Untersuchungsverfahren. Eine weitere Auswertung dieser Sachlage ist nicht Ziel der vorliegenden Arbeit und könnte weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Allein die Durchführung eines Knochenszintigramms bei symptomatischen Patientinnen steigert dessen Sensitivität auf 100 % (136).

#### 4.3.2.4. Bildgebende Diagnostik zum Ausschluss von Nierenmetastasen

Präoperativ ist eine Nierensonographie vor allem zum Ausschluss einer Harnstauung allgemeiner Standard (121, 122, 142). Dieses noninvasive, schnell durchzuführende und kostengünstige Verfahren ist gleichzeitig eine Möglichkeit die Niere auf Filae zu untersuchen. Dafür werden verschiedenste Sensitivitäten und Spezifitäten angegeben. Auf der Suche nach Metastasen die im CT ausnahmslos entdeckt wurden (100 % Sensitivität), erbrachte die Sonographie eine vergleichsweise niedrige Sensitivität von 57 % (50). Wird die Niere auf

multifokale Tumore durchsucht sinkt die Sensitivität auf 22,9 % (189). Ist das Ziel zystische und solide Tumore zu identifizieren, so kann eine Sensitivität und Spezifität von 90 % erreicht werden. In der allgemeinen abdominalen Sonographie, einschließlich der Nieren wird bei der Tumorsuche eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 94 % erreicht (57). Die für diese Arbeit zugrunde liegende Sensitivität von 60 % und Spezifität von 80 % ergeben Likelihood ratios, die bei positivem oder negativem Resultat keinen praktischen Erkenntnisgewinn bringen. Bei einer Prävalenz von Nierenfilae von 0,24 % im eigenen Untersuchungsgut bestätigen die Posttestwahrscheinlichkeiten diese allgemeine Aussage (Tabelle 84). In der Literatur lassen sich keine Prävalenzen zur Nierenmetastasierung zum Primärzeitpunkt der Diagnosestellung finden. Patientinnen mit Endometriumkarzinom wiesen in der eigenen Untersuchung in keinem Fall Nierenmetastasen auf. Im operierten Patientenkollektiv der Zervixkarzinome konnten ebenfalls keine Nierenfilae festgestellt werden. Die Prävalenz von 0,24 % bezieht sich auf alle primär diagnostizierten Frauen mit Zervixkarzinom.

**Tab. 84:** positiver und negativer prädiktiver Wert einer Nierenultraschalluntersuchung zur Diagnostik von Metastasen

	Zervixkarzinom
positiver prädiktiver Wert	0,72 %
negativer prädiktiver Wert	99,88 %

Entsprechend des Vergleiches von Prävalenz und Posttestwahrscheinlichkeit bestätigt sich die Sinnlosigkeit einer präoperativen Nierenultraschalluntersuchung zum Metastasenausschluss.

Die Metastasensuche in der Niere mittels intravenöser Ausscheidungsurographie weist auf Grund schlechter Sensitivität und Spezifität eine deutliche Insuffizienz auf (211). Selbst zur Suche anderer Stagingparameter wie zum Beispiel einer Hydronephrose ist das Computertomogramm trotz höherer Kosten zu bevorzugen (152). Da in 457 IVU des eigenen Patientenkollektives nur 1 (0,22 %) malignitätsverdächtige Raumforderung gefunden wurde aber 6 (1,31 %) falsch positive Befunde erhoben wurden, ist ein klinischer Nutzen des IVU nicht zu ersehen. Eine detaillierte Auswertung mit prädiktiven Werten entfällt.

Auf eine Aufschlüsselung der Daten zum Computertomogramm des Schädels wird verzichtet. Die Prävalenz von 0,48 % für Hirnmetastasen beim Zervixkarzinom bezieht sich auf den

gesamten Krankheitsverlauf und ist nicht auf den Diagnosezeitpunkt beschränkt. Sollten für das Schädel – CT vergleichbar gute Sensitivitäten und Spezifität wie beim Thorax – CT vorliegen, wären auch die resultierenden prädiktiven Werte vergleichbar und unterlägen der gleichen klinischen Bewertung wie im genannten Abschnitt. Die Prävalenzen für Lungenmetastasen sind im Gegensatz zu denen für Hirnläsionen erhöht und bedingen demnach noch bessere Untersuchungsergebnisse als ein Schädel – CT.

Auch die in dieser Arbeit geringen Lymphknotenmetastasen (non lokoregionär) von 0,3 % (Prävalenz Endometriumkarzinom) und 0,23 % (Prävalenz Zervixkarzinom) sollen keiner weiteren Auswertung unterliegen. Zum einen sind sämtliche als Fernmetastasen zählende Lymphknotenstationen wie die inguinalen, supraclavikulären und paraaortalen beim Zervixkarzinom in dieser Prävalenz zusammengefasst. Zum anderen gibt es keine genauen Angaben über die Likelihood ratios möglicher diagnostischer Untersuchungen. Die noch am besten untersuchten Likelihood ratios des abdominalen CT zur Erkennung paraaortaler Lymphknotenmetastasen liegen mit LR+ von 3,9 und LR- von 0,3 (135) an beziehungsweise auf der Grenze zu einem nutzbaren Test.

#### 4.4. Aussagekraft der angewandten diagnostischen Verfahren zur Metastasensuche

Eine Auswertung der angewandten Untersuchungsmethoden zur Gewinnung einer Likelihood ratio ist auf der Basis der eigenen Daten nicht möglich.

Am häufigsten wurde im ausgewerteten Patientengut eine Röntgenthoraxaufnahme angefertigt. 84,27 % der Frauen mit Endometrium- und 79,08 % der Frauen mit Zervixkarzinom erhielten eine anterior – posteriore Aufnahme der Lunge. Insgesamt entstanden 609 Röntgenbilder die in 5 Fällen metastasenverdächtig ausfielen (0,82 %). 2 dieser Befunde wurden durch eine Computertomographie der Lunge bestätigt. 3 unterlagen keiner weiteren Kontrolle. Die 9 (1,48 %) fraglichen Befunde beider Patientenkollektive wurden nicht weiter untersucht und müssen offen bleiben. 2 (0,33 %) Befunde waren nachweislich falsch positiv, da einmal eine Autopsie ein Residuum nach Tuberkulose ergab und beim anderen ein negatives Thorax – CT folgte. Allein diese Daten zeigen dem Kliniker schon die unzureichende Effizienz der Methode. Es liegen mehr fragliche und falsch positive Ergebnisse vor als dass Metastasen gesichert werden können. Um eine statistische Auswertung der Daten zu ermöglichen fehlen zum einen der Goldstandard als Referenz und zum anderen die notwendige Anzahl der Untersuchungen, die zum Beispiel mit 14 angefertigten Schädel – CT, 12 Thorax – CT oder 26 Knochenszintigrammen in der



Zusammenfassung beider Tumorentitäten nicht gegeben sind.

Für kein einziges der ausgewerteten diagnostischen Verfahren ließ sich ein Nutzen im prätherapeutischen, routinemäßigen Einsatz zum Ausschluss von Fernmetastasen nachweisen.

Die durch einen 100 % negativen prädiktiven Wert ausgezeichnete CT des Thorax hilft dem Kliniker praktisch nicht weiter, wenn sie die Prätestwahrscheinlichkeit von 0,73 % auf 0 senkt und der Kostenfaktor zusätzlich berücksichtigt werden muss. Selbst bei einem Erkenntnisgewinn um den Faktor 20 (LR+ 20,0), ist aufgrund der geringen Prävalenz von Lungenmetastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms keine Bedeutung für die klinische Routine zu gewinnen.

Wichtig sind die dargestellten Untersuchungsverfahren mit Likelihood ratios von  $> 3,0$  oder sogar  $>10,0$  beziehungsweise  $< 0,3$  oder sogar  $< 0,1$  bei geänderten Prätestwahrscheinlichkeiten. Die Wahrscheinlichkeiten auf Fernmetastasen steigen mit dem Stadium der malignen Erkrankung (73, 91). Während sich im eigenen Patientengut im Stadium III in 1,82 % Lungenmetastasen finden ließen, stieg der prozentuale Anteil im Stadium IV auf 14,29 % an.

Ähnliches konnte bei hepatogenen Filae gefunden werden. Bei 3,64 % der Frauen im Stadium III aber bereits 28,57 % der Frauen im Stadium IV wurden bereits zum Primärdiagnosezeitpunkt diese Filialisierungsform entdeckt.

Der beispielhafte Einsatz einer Computertomographie des Thorax mit einer sehr guten positiven Likelihood ratio von 20,0 bei einer Patientin mit Zervixkarzinom im Stadium IV und der 28,57 % Wahrscheinlichkeit auf Lungenmetastasen erhöht diese Wahrscheinlichkeit auf 88,88 % nach durchgeführter Untersuchung mit metastasenverdächtigem Befund. Es gibt zum einen weder für den Arzt noch die Patientin eine Gewissheit auf Metastasen zum anderen ist der Kostenfaktor, dass 22 von 100 Untersuchungen ohne Nutzen bezahlt werden müssen zu berücksichtigen.

Die Prävalenzen von Fernmetastasen steigen auch mit jedem Untersuchungsergebnis, das den Verdacht auf solche äußert. Wird eine Prävalenz von 25 % auf das Vorliegen von Lebermetastasen im Stadium IV zum Zeitpunkt der Primärdiagnose angesetzt, so kann diese durch eine Oberbauchsonographie (LR + 3,0), in der dieser Verdacht bestätigt wird auf 50 % angehoben werden. Wird diese als Prätestprävalenz vor der CT Untersuchung angenommen und der CT Befund äußert ebenfalls den Verdacht auf Leberfilae so liegt die Wahrscheinlichkeit bereits bei 90 %. Wird nun noch um ganz sicher zu gehen die Magnetresonanztomographie hinzugezogen (LR+ 20,67) so kann die Wahrscheinlichkeit auf eine bereits vorliegende hepatogene Filialisierung auf 96,74 % angehoben werden.

Diese „hohe“ Sicherheit des metastasenverdächtigen Befundes täuscht über die hohe falsch positive Rate der eingesetzten Untersuchungen und die folgende Patientenverunsicherung hinweg. Auch hierbei ist der Kostenfaktor zusätzlich zu berücksichtigen (siehe nächstes Kapitel).

Somit bleibt die Indikation für eine bildgebende Untersuchung eine patientenorientierte Einzelfallentscheidung. Zusätzliche Kriterien die sich in metastasenverdächtigen Symptomen, anderen Risikofaktoren für eine stattgehabte Fernmetastasierung oder die therapeutische Konsequenz finden lassen, müssen vor dem Einsatz einer Untersuchungsmethode Berücksichtigung finden.

#### 4.5. Kosten – Nutzenverhältnis diagnostischer Verfahren

Neben den Belastungen für die Patientin und dem Zeitfaktor sind zunehmend wirtschaftliche Faktoren ein Kriterium bei der Indikationsstellung zur bildgebenden Diagnostik.

Mit Hilfe der Likelihood ratio kann der diagnostische Nutzen eines Testes geschätzt werden. Eine Likelihood ratio wie sie für das Computertomogramm der Leber mit 9,0 angegeben ist, spricht für einen akzeptablen Test. Diese 9,0 bedeuten, dass sich die Prä – Testchancen um den Faktor 9,0 auf die Post – Testchancen erhöhen.

Bei einer Prävalenz für Lebermetastasen beim primären Zervixkarzinom von 0,43 % folgt eine Wahrscheinlichkeit von 3,8 % wenn im CT der Leber Filae nachweisbar sind. Dies bedeutet, dass bei 100 Frauen ein CT der Leber durchgeführt werden muss, um 3,8 Frauen mit Lebermetastasen zu bestätigen.

Ein Computertomogramm der Leber kostet aktuell 106,35 Euro (62). Somit würden 3,8 Untersuchungen, die zur Bestätigung der Lebermetastasen führen, mit insgesamt 404,13 Euro gerechtfertigt erscheinen. Dagegen stehen 96,2 Untersuchungen, die falsch positiv sind und sich zusammen auf 10230,87 Euro belaufen.

Im Stadium IV der Erkrankung steigt die Wahrscheinlichkeit, bereits Lebermetastasen zu besitzen auf 25,0 %. Wird die CT Untersuchung der Leber hier eingesetzt, so kann die Posttestwahrscheinlichkeit auf 74,0 % gesteigert werden. Somit würden bei 100 durchgeführten Untersuchungen 74,0 die Verdachtsdiagnose bestätigen. Für diese 74 Untersuchungen müssen 7869,90 Euro ausgegeben werden. 26 Untersuchungen würden trotz Verdachtsdiagnose Lebermetastasen auf Grund eines falsch positiven Befundes ohne Nutzen durchgeführt worden sein und 2765,10 Euro kosten. Anders ausgedrückt, besteht ein Verhältnis von 3 sinnvollen Untersuchungen (319,05 Euro) zu einer nutzlosen Untersuchung (106,35 Euro).

Ein weiteres diagnostischen Verfahren zum Ausschluss von Lebermetastasen ist durch die Sonographie gegeben.

Diese weist eine niedrige Likelihood ratio auf. Dadurch kann durch sie die Posttestwahrscheinlichkeit von Leberfilae nur auf 1,25 % bei positiver Lebersonographie erhöht werden. 100 Frauen mit positiven Untersuchungsergebnis müssen sonographiert werden, damit bei 1,25 Frauen Leberfilae bestätigt werden können. Eine Lebersonographie wird mit 17,18 Euro berechnet. Damit beläuft sich das Kostenverhältnis auf 21,48 Euro für die Lebersonogramme bei hepatogen metastasierten Erkrankungen und 1696,53 Euro für Lebersonogramme bei den 98,75 nicht metastasierten Frauen.

Diese deutliche Verschiebung der Kosten zu Lasten der nutzlosen Untersuchungen spricht zusätzlich zu den bereits diskutierten klinischen Fakten für einen zurückhaltenden Einsatz der stadienunabhängigen Leber-sonographie in der klinischen Routine.

In der folgenden Tabelle werden die Kosten die zur Metastasenbestätigung bei einer bestimmten Anzahl von Patientinnen nötig sind, denen gegenübergestellt, die sich auf Grund der Statistik ergeben, um diese Anzahl von Patientinnen zu erreichen.

Die Kosten für die Röntgen-Thoraxuntersuchung sind als ap-Aufnahme mit 24,05 Euro angenommen. Die erhöhten Kosten für die vereinzelt durchgeführte Röntgen-Thoraxuntersuchung in 2 Ebenen mit 38,65 Euro wurden vernachlässigt.

**Tabelle 85:** Kostengegenüberstellung von Untersuchungen mit Metastasennachweis und den Kosten der daraus folgenden falsch positiven Untersuchungen.

diagnostisches Verfahren	Tumorentität	Anzahl der richtig positiven Untersuchungsbefunde von 100 positiven Ergebnissen	Kosten (Euro) der richtig positiven Untersuchungen	Kosten (Euro) der falsch positiven Untersuchungen von 100 positiven Untersuchungsbefunden
CT der Leber	Zervix	3,8	404,13	10230,87
	Endometrium	7,15	760,40	9874,60
Leber-sonographie	Zervix	1,28	21,99	1696,01
	Endometrium	2,49	42,78	1675,22
MRT der Leber	Zervix	8,16	1468,55	16528,45
	Endometrium	14,97	2694,15	15302,85
Röntgen-Thorax	Zervix	1,45	34,87	2370,13
	Endometrium	1,18	28,38	2376,62
CT des Thorax	Zervix	12,81	1205,16	8202,84
	Endometrium	10,62	999,13	8408,87
Knochenszintigramm	Zervix	3,97	767,28	18559,72
	Endometrium	3,85	744,09	18582,91
Nieren-sonographie	Zervix	0,72	12,34	1705,63

Aus der Tabelle 85 ist ersichtlich, dass unabhängig von der Untersuchung der ökonomische Faktor deutlich auf die Seite der nutzlosen Untersuchungen verlagert ist. Ein Einsatz der aufgeführten diagnostischen Verfahren zum Screening auf Metastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms ist aus ökonomischen Gründen nicht vertretbar.

Werden die Patientendaten des eigenen Hauses für eine Kostenrechnung zu Grunde gelegt, so sind 31 Patientinnen zu berücksichtigen, die sich zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms bereits im Stadium IV der Erkrankung befanden. Wird bei all diesen Frauen standardmäßig eine Leberultraschalluntersuchung durchgeführt, sind insgesamt 532,58 Euro zu veranschlagen. Da Lebermetastasen mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 – 28 % in diesem Stadium auftreten, wären  $\frac{3}{4}$  der ausgegebenen Summe (399,44 Euro) ohne klinischen Nutzen bezahlt. Würde diese noninvasive Untersuchungsmethode zum Metastasenausschluss bereits im Stadium III zum routinemäßigen Einsatz kommen, hätten in den 11 Jahren des Untersuchungszeitraumes weitere 200 Leberultraschalluntersuchungen durchgeführt werden müssen. Die zusätzlichen Kosten erhöhen sich dadurch um 3436,00 Euro auf 3968,58 Euro.

Da der Informationsgewinn einer Computertomographie der Leber höher zu bewerten ist, als der der Leberultraschalluntersuchung, würde ein routinemäßiger Einsatz einer Leber-CT im Stadium IV beider genannten Entitäten im untersuchten 11 Jahreszeitraum insgesamt 3296,85 Euro kosten. Davon wären wiederum  $\frac{3}{4}$  (2472,64 Euro) für falsch positive Befunde ausgegeben wurden. Die routinemäßige Indikation zur Leber-CT allein auf Grund des Stadium III eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms kostet dem Krankenhaus 21270,00 Euro. Eine Summe die den bereits nachgewiesenen fehlenden klinischen Nutzen der aufgeführten Untersuchungen auch aus ökonomischen Gesichtspunkten in Frage stellt.

Im Stadium I oder II des primär diagnostizierten Zervix- oder Endometriumkarzinoms ließen sich im untersuchten Patientinnengut keine Lebermetastasierung nachweisen.

Einige Kliniken setzen bereits in diesen Stadien routinemäßig ein bildgebendes Verfahren zum Fernmetastasenausschluss ein. Werden die Fallzahlen der vorliegenden Arbeit für eine Kostenrechnung zu Grunde gelegt, so müssen, unabhängig von der Tumorentität, im Stadium I 44667,00 Euro und im Stadium II 10103,25 Euro für eine Computertomographie aufgewendet werden. Eine Leberultraschalluntersuchung ist mit 7215,60 Euro im Stadium I und 1632,10 Euro im Stadium II zwar deutlich kostengünstiger als das CT, aber auch mit der bekannten Likelihood ratio von 3,0 (LR+) nicht so aussagekräftig.

Durch den individuellen, gezielten und begründeten Einsatz der bildgebenden Verfahren kann ein beträchtlicher Teil der finanziellen Ressourcen eingespart werden, ohne dass ein Nachteil in der Diagnostik oder Behandlung der Patientinnen entsteht.

#### 4.6. Leberenzyme als Marker für hepatogene Metastasierung

Durch die Varianzanalyse konnte gezeigt werden, dass sich die Asatserumkonzentrationen im Untersuchungszeitraum 1990 bis 2000 in ihren Größenwerten im Jahresvergleich nicht unterschieden. Eine Ausnahme bildet das Jahr 1998 in dem sich eine Abweichung im Post-Hoc-Test bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom zeigte. Dadurch wurde das Jahr 1998 in der Ergebnisauswertung der Endometriumkarzinompatientinnen nicht berücksichtigt. Somit konnten Beeinflussungen wie zum Beispiel durch geänderte labortechnische Bestimmungsmethoden oder systematische, iatrogene Beeinflussungen ausgeschlossen werden.

Auf Grund ihrer präoperativen Erfordernis wurden die Serum – Transaminasen beim Zervix- und Endometriumkarzinom zum Zeitpunkt der Primärdiagnose sehr häufig bestimmt. Bei 91,24 % der Zervix- und 77,2 % der Endometriumkarzinompatientinnen wurde die Serum – Asatkonzentration ermittelt. Die Serum – Alatkonzentration konnte bei 71,29 % beziehungsweise 67,66 % der Karzinompatientinnen eruiert werden. Das am seltensten untersuchte Leberenzym, die alkalische Phosphatase (als Aktivität der Gesamtphosphatase), beträgt noch 38,68 % beim Zervix- und 25,52 % beim Endometriumkarzinom.

Die Gamma-GT und die Alkalische Phosphatase sind am besten geeignet eine Lebermetastasierung laborchemisch zu vermuten. Sind die Gamma-GT und die AP im Normbereich lokalisiert, so ist mit einem negativen Prädiktiven Wert von 90 % davon auszugehen, dass keine Lebermetastasierung besteht (104). Auf der anderen Seite kann eine Erhöhung der genannten Enzyme mit einem positiven prädiktiven Wert von 80 % eine stattgefundene Leberfilialisierung anzeigen (104). Auch eine Erhöhung der Serum – Asatkonzentration kann auf eine Metastasierung in die Leber hinweisen. Dabei ist es für Asat und die AP unerheblich wie hoch die Erhöhung über dem Normbereich lokalisiert ist (4). Von den Transaminasen ist die Asat zumeist deutlicher und früher als die Alat im Serum angestiegen (123). Dies schlägt sich im De-Ritis-Quotient nieder, der damit größer als 1 oder sogar größer als 2 wird. Trotzdem sind die AP und die Gamma-GT meist bei Lebermetastasen deutlicher und früher erhöht, ehe es durch den De-Ritis-Quotienten zu einem Verdacht auf hepatogene Metastasierung kommt. Dieser ist besser bei hepatocellulären Karzinomen einzusetzen, wo er besonders im präterminalen Stadium deutlich erhöht erscheint (206). Dies hängt mit der Freisetzung der zytoplasmatischen Asat im akuten, präterminalen Stadium zusammen (157).

Die Daten aus der eigenen Untersuchung zeigen keinen Einfluss von Lebermetastasen auf die Asat - Serumkonzentration. Dabei wurden 2 Patientinnen mit Endometriumkarzinom und 8 Patientinnen mit Zervixkarzinom berücksichtigt. Auch die Alat – Serumkonzentrationen sind nicht durch die nachweisbare Lebermetastasierung im Vergleich zu den nicht metastasierten Patientinnen erhöht. Die Bestimmungen konnten bei den gleichen Patientinnen erfolgen, von denen die Asat – Serumwerte erhoben wurden.

Wird aus dem Verhältnis von Asat zu Alat der De-Ritis-Quotient gebildet, so lässt sich im Vergleich zwischen lebermetastasierten und nicht metastasierten Zervix- und Endometriumkarzinomen kein signifikanter Unterschied aufzeigen. Der Nutzen der bestimmten Serumkonzentrationen von Asat und Alat zum hepatogenen Metastasenachweis erscheint damit fragwürdig.

Werden die Serumkonzentrationen der Gamma-GT oder der AP bestimmt und bei Patientinnen mit Zervix- beziehungsweise Endometriumkarzinom in den Vergleich zwischen Patientinnen mit und ohne Lebermetastasen gesetzt, so lassen sich ebenfalls keine Unterschiede aufzeigen.

Dieser Widerspruch zur internationalen Literatur kann möglicherweise durch die sehr geringen Fallzahlen bedingt sein. So sind maximal 2 Patientinnen mit Lebermetastasen beim Zervix- oder Endometriumkarzinom und sogar nur 1 Patientin mit Endometriumkarzinom und Lebermetastasen bei der AP – Bestimmung der Kontrollgruppe der nicht metastasierten Fälle gegenübergestellt wurden. Eine Verfälschung der Ergebnisse ist somit leicht möglich.

Wird für die genannten Leberenzyme eine diagnostische Bedeutung zum Ausschluss oder zur Bestätigung von Lebermetastasen angenommen, so muss trotzdem beachtet werden, dass die bildgebenden Verfahren, wie sie die Sonographie oder die Computertomographie darstellen, bessere Spezifitäten und Sensitivitäten aufweisen. Sie sind den laborchemischen Parametern deutlich überlegen (4, 160). Somit lassen sich Parallelen zu den bildgebenden diagnostischen Verfahren, die in dieser Arbeit ausführlich diskutiert wurden herstellen. Dabei wurde aufgezeigt, dass weder die Computertomographie noch die Leberultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Zervix- oder Endometriumkarzinoms eine sinnvolle Untersuchung darstellen. In Analogie muss davon ausgegangen werden, dass die diagnostisch als nicht so effektiv eingestuften Laborparameter, somit einen noch geringen Nutzen bei der hepatogenen Metastasensuche aufweisen.

#### 4.7. Tumormarker als prognostische Kriterien für Fernmetastasierungen

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein Unterschied in der Serumkonzentration des Tumormarkers SCC zwischen lebermetastasierten und nicht metastasierten Patientinnen festgestellt werden. Der Mittelwert der hepatogen filialiserten Frauen lag mit 43,05 deutlich höher als der Durchschnittsserumwert der nicht metastasierten Stadien mit 10,88. Natürlich ist bei der Wertung dieses Ergebnisses die Anzahl der eingeschlossen Patientinnen zu beachten. Statistisch ist eine Signifikanz mit  $\alpha = 0,025$  gegeben. Trotzdem stehen 2 metastasierte Fälle 260 nicht metastasierten Fällen gegenüber. Ein wissenschaftlich fundierte Aussage ist durch solch eine geringe Fallzahl in der Versuchsgruppe nicht möglich.

Der Serumwert des Tumormarkers SCC ist gut korreliert mit dem Stadium, der Tumorgöße und dem Lymphknotenstatus beim Zervixkarzinom (82, 187, 240). Der Nodalstatus kann durch die SCC Serumkonzentration prognostisch eingeschätzt werden (18, 145, 219). Da der Nodalstatus und die Tumorgöße beim Zervixkarzinom wichtige Prognosekriterien sind (68), erscheint es folgerichtig, dass der SCC Serumwert auch als prognostisches Kriterium gelten kann. So ist durch eine erhöhte SCC – Serumkonzentration nicht nur der Nodalstatus, sondern auch eine schlechte Prognose und Rezidivneigung voraussagbar (18, 53, 102). Dies gilt einschließlich der frühen Stadien des Zervixkarzinoms (67). Lymphknotenmetastasen zeigen immer eine begonnene lymphogene Metastasierung an. Dieses und auch die Tumorgöße und damit die Gewebsinfiltration sind Voraussetzungen für eine mögliche Fernmetastasierung. Deshalb erscheint es annehmbar, dass eine Fernmetastasierung in dem meisten Fälle mit einem höheren Tumorstadium und einer schlechteren Prognose und damit einer höheren SCC – Serumkonzentration einhergeht. Arbeiten zur SCC – Serumkonzentration bei Fernmetastasierung oder sogar speziellen Metastasierungsformen lassen sich nicht finden.

Der Tumormarker CEA korreliert ebenfalls mit dem Stadium beim Zervixkarzinom (11, 137). Demgegenüber zeigten sich in der eigenen Untersuchung keine Unterschiede zwischen den Serumkonzentrationen bei metastasierten und nicht metastasierten Patientinnen mit Zervixkarzinom. Dabei wurden 3 Patientinnen mit Lebermetastasen jeweils eine Patientin mit Leber- und Knochenmetastasen, Knochenmetastasen und Lungenfilae berücksichtigt. Eine Patientin mit zeitgleicher ossärer, pulmonaler, nephrogener und hepatogener Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt wies keine signifikante Erhöhung ihrer Serum – CEA – Wertes gegenüber der Kontrollgruppe auf.

Andere Autoren haben die Bedeutung des CEA wegen des schlechten Vorhersagewertes und



einer schlechten Korrelation zu klinischen Parametern ebenfalls als gering eingestuft (115, 167, 240).

Bei der Wertung des Tumormarkers CEA ist dessen Bestimmungsmethode zu berücksichtigen. So steigert sich die Expression von CEA signifikant mit dem Grad der cervikalen intraepithelialen Neoplasie bis hin zum invasiven Karzinom, ohne dass sich die CEA – Serumkonzentration dadurch erhöhen muss (220). Dabei könnte wie beim SCC der Blutgefäßeinbruch eine Rolle spielen. Abhängig von der Gefäßinvasion des Tumors, steigert sich die Serumkonzentration des SCC deutlich (153).

Die Bedeutung der Tumormarker wie SCC oder CEA liegen vorwiegend in der Verlaufskontrolle bei der Karzinomtherapie und der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Rezidives (53). Dabei kann die erhöhte Prävalenz der Erkrankung, da sie bereits vorliegt, die niedrigere Spezifität ausgleichen und so der Tumormarker durch seinen Wiederanstieg im Serum ein Rezidiv früher vorhersagen (230).

Während das squamous cell carcinoma antigen (SCC) besonders in der Verlaufskontrolle der Plattenepithelkarzinome der Zervix uteri eingesetzt wird, sind CEA oder CA 125 eher bei den Adenokarzinomen der Zervix zu bestimmen (53, 88). Auch Ca 125 lässt Aussagen über die Prognose der malignen Grunderkrankung zu (88), da bei seiner Serumkonzentrationserhöhung bereits Lymphknotenmetastasen und Blutgefäßeinbrüche des Tumors entdeckt werden können (103, 153). Dies weist noch einmal auf die Abhängigkeit der Serumkonzentration vom Expressionsverhalten des Tumormarkers hin. Ist eine hämatogene Aussaat des Tumors bereits erfolgt, so kann dieses auch zur Serumkonzentrationserhöhung der durch ihn exprimierten Tumormarker führen.

Im eigenen Patientengut konnten im metastasierten Stadium des Zervixkarzinoms 3 CA 125 Serumwerte gefunden werden. 2 dieser Patientinnen hatten bereits Lebermetastasen und 1 Patientin Leber- sowie Knochenmetastasen. In keinem Fall zeigte sich eine Erhöhung der CA 125 – Serumkonzentration gegenüber den 18 nicht metastasierten Fällen.

Beim CA 125 wird trotz seiner prognostischen Aussagekraft auf das Rezidivverhalten des Zervixkarzinoms, von einer fehlenden Korrelation zwischen seiner Serumkonzentration und dem Stadium beziehungsweise der Histologie der Karzinomentität berichtet (88).

Ein anderer zur Verlaufsbeurteilung der Adenokarzinome der Zervix uteri, aber auch der Plattenepithelkarzinom gleicher Lokalisation geeigneter Tumormarker ist das CA 19-9 (21). Erhöhte Serumkonzentrationen ließen sich bei 33,0 % der invasiven Zervixkarzinome finden. Dabei korrelierte die Serumkonzentration mit dem klinischen Stadium der Erkrankung (21), dem Tumordurchmesser und der Invasionstiefe ins zervikale Stroma (218).

Mit der eigenen Arbeit lassen sich diese Aussagen nicht verifizieren.

Auf Grund der niedrigen Fallzahlen wurden keine Studien vergleichenden Untersuchungen angestellt. Beim Vergleich zwischen nicht metastasierten und metastasierten Erkrankungen konnten insgesamt fünf CA 19-9 Serumwerte erhoben werden. Davon in 3 Fällen bei nicht metastasierten Zervixkarzinomen und jeweils in 1 Fall bei Lebermetastasen und bei Leber- sowie Knochenmetastasen. Bei der Auswertung dieser Daten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Einschränkend wirken sich wiederum die niedrigen Fallzahlen aus, die 1 Fall gegen 3 Kontrollfälle vergleichen.

Die Tumormarker CASA und CA 15-3 sind im Zervixkarzinom in 28,0 % (63) beziehungsweise 26,0 % (186) vorhanden. Größere Studien über die Korrelation zwischen Serumkonzentration und Tumorstadium beziehungsweise der Fernmetastasierungsrate konnten nicht gefunden werden.

In den Jahren 1990 bis 2000 wurden an unserer Klinik nur 2 Serumkonzentrationen des Tumormarkers CASA bestimmt. Jeweils bei einer Patientin mit hepatogenen und ossären Metastasen eines Zervixkarzinoms und bei einer Patientin im nicht metastasierten Zustand. In beiden Fällen waren Serumspiegel des CASA identisch. CA 15-3 wurde bei keiner Patientin mit Zervixkarzinom bestimmt.

Bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom lassen sich vergleichbare Ergebnisse finden. Drei Metastasenlokalisationen konnten in der Auswertung unterschieden werden. Zum einen eine Patientin mit rein hepatogener Metastasierung, zum anderen zwei Frauen mit hepatogener und pulmonaler Metastasierung und zum dritten drei Patientinnen mit Darmmetastasen. In allen drei Fällen wurden CEA Serumkonzentrationen bestimmt. Nur bei hepatogener und pulmonaler Filialisierung konnte ein signifikanter Unterschied zu den nicht metastasierten Karzinomen gefunden werden. Der Mittelwert der Serumkonzentration lag bei Metastasen in Lunge und Leber um das 10fache höher, als ohne den Nachweis von Fernmetastasen ( $\alpha = 0,019$ ).

In allen anderen Fälle konnten keine Serumkonzentrationsunterschiede von SCC, CA 15-3, CA 125, CA 19-9, CA 72-4 oder CASA gegenüber den als  $M_0$  klassifizierten Patientinnen gefunden werden. Diese Resultate der eigenen Untersuchung sind zurückhaltend zu werten. Die größte Gruppe stellt der Vergleich zwischen SCC Werten der Leber- und Lungen metastasierten (n=1) zu den nicht metastasierten Frauen (n=39) dar. Natürlich kann ein Fall gegen 39 Vergleichswerte nicht verallgemeinert werden.

Einzelne Schwankungen können zum einen durch das Fehlen von Tumormarkern in einzelnen

Malignomen (28, 63) und zum anderen durch die Expression von Tumormarkern bei benignen Erkrankungen wie zum Beispiel der Endometriose bedingt sein (234).

Auch beim Endometriumkarzinom konnte gefunden werden, dass bestimmte Tumormarker wie CA 15-3, CA 72-4 und CA 125 mit dem Stadium, der myometranen Invasionstiefe und dem Lymphknotenstatus korrelieren (34, 95, 131). Als prognostische Marker für eine schlechtere Prognose der Erkrankung oder Rezidivverhalten können CA 15-3, CA 19-9, CA 125 und SCC eingesetzt werden (154). CEA wird ebenfalls von Endometriumkarzinomen exprimiert (97).

Die Hauptbedeutung der Tumormarker beim Endometriumkarzinom, liegt wie beim Zervixkarzinom, vorwiegend beim Follow up nach der Therapie (34, 147).

Auch wenn bekannt ist, dass höhere Serumlevel von CA 125, CA 15-3 oder CA 19-9 ein kürzeres Überleben signifikant voraussagen können (104) und damit ein aggressives Verhalten des Tumors bescheinigen, so ist dies noch kein hinreichender Grund auf eine vorhandene Fernmetastasierung zu schließen. Spezielle Untersuchungen zum Vergleich Serumkonzentration von Tumormarkern und dem Auftreten von Fernmetastasen stehen noch aus und können auch durch die eigenen Daten nicht hinreichend beantwortet werden.

## 5. Zusammenfassung

Mit 411 eingeschlossenen Patientinnen mit primären Zervixkarzinom, von denen 233 (56,69 %) operiert werden konnten und mit 337 Frauen mit Endometriumkarzinom, von denen 238 (70,62 %) operabel waren, liegen Daten vor, die vergleichbar denen anderer nationaler und internationaler onkologischer Zentren sind. Im Vergleich mit der Datenbank der FIGO und des Tumorzentrums München liegt mit dem eigenen Patientenkollektiv eine realistische Patientenstichprobe vor.

Insgesamt ist die Rate an Fernmetastasen zum Diagnosezeitpunkt operabler Patientinnen mit 1,68 % beim Endometriumkarzinom und 0,43 % beim Zervixkarzinom sehr gering. Weiter reduziert sich diese Prävalenz wird nach Organspezifität oder Tumorstadium unterteilt. Eine allgemeingültige Ermittlung dieser stadien- oder organspezifischen Prävalenzen ist mit den Fallzahlen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Je fortgeschrittener die Tumorerkrankung zum Primärdiagnosezeitpunkt ist, je höher sind die Prävalenzen für eine bereits bestehende Fernmetastasierung zu eruieren. Frauen mit einem Endometriumkarzinom haben im Stadium III der Erkrankung eine Wahrscheinlichkeit von 1,82 % Lungenfilae zu besitzen. Diese Wahrscheinlichkeit erhöht sich auf 14,29 % im Stadium IV.

Die gängigen Untersuchungsmethoden zum Ausschluss von Fernmetastasen wurden anhand der bekannten Likelihood ratio und der ermittelten Metastasenprävalenzen an der Greifswalder Frauenklinik auf ihren klinischen Nutzen hin überprüft.

Werden Likelihood ratios von kleiner als 0,3 oder größer als 3,0 als Kriterien für einen klinisch nützlichen Test angenommen, so sind eine positive Computertomographie der Leber (LR+ 9,0), oder ein positives Resultat im Computertomogramm der Lunge (LR+ 20,0) die aussagekräftigsten Untersuchungen. Aber selbst die letztgenannte Untersuchung hat im routinemäßigen Screening beim primär diagnostizierten Zervixkarzinom keine klinische Relevanz, auch wenn sie die Prätestwahrscheinlichkeit von 0,73 % auf eine Posttestwahrscheinlichkeit von 12,81 % steigert. Grund sind die immer noch bestehenden 87,19 falsch positiven Ergebnisse, die während 100 Untersuchungen mit Metastasenverdacht anfallen. Auch in höheren Stadien der Erkrankung mit folglich höherer Prävalenz auf Fernmetastasen ist der Einsatz einer diagnostischen Methode nicht generell indiziert. Der beispielhafte Einsatz einer Computertomographie des Thorax mit einer sehr guten positiven Likelihood ratio von 20,0 bei einer Patientin mit Zervixkarzinom im Stadium IV und der 28,57 % Wahrscheinlichkeit auf Lungenmetastasen, erhöht diese Wahrscheinlichkeit auf 88,88 %,

wenn die Untersuchung einen metastasenverdächtigen Befund erbringt. Die hohe Wahrscheinlichkeit von 88,88 % auf Lungenmetastasen ist keine Sicherheit auf deren reales Vorliegen und zeigt zum anderen, dass 22 Untersuchungen mit falsch positiven Befund finanziell zu berücksichtigen sind, wenn 88 Untersuchungen eine vorhandene Lungenmetastasierung bestätigen.

Diese Beispielrechnungen wurden mit der höchsten Fernmetastasierungsprävalenz im eigenen Untersuchungsgut und der durch eine sehr gute Likelihood ratio gekennzeichneten CT-Thoraxuntersuchung angestellt. Somit ist folglich davon auszugehen, dass jegliche Fernmetastasierungslokalisation mit niedrigerer Prävalenz und ein vergleichsweise niedrigerer Informationsgewinn durch ein anderes diagnostisches Verfahren, ebenfalls keinen generellen klinischen Nutzen aufweist.

Sind der Ausschluss von Metastasen das wichtigste Ziel einer Untersuchung, so gewinnt der negative prädiktive Wert und die negative Likelihood ratio (LR-) an Bedeutung. Von der Computertomographie der Lunge (LR- 0), der CT der Leber (LR- 0,11) und der Knochenszintigraphie (LR- 0,044) sind die meisten Informationen zu erwarten. So sinkt die Wahrscheinlichkeit Lungenmetastasen zu besitzen von anfänglich 0,73 % auf nahezu 0, wenn das CT negativ ausfällt. Nach einer negativen Knochenszintigraphie kann die Patientin zu 99,98 % sicher sein, keine Knochenfiliae zu besitzen. Die Zahlen vermitteln den Eindruck großer Sicherheit der Untersuchungsergebnisse, sind aber klinisch unter dem Begriff der Unwahrscheinlichkeit Metastasen zu besitzen, nicht zu differenzieren. Und die einzelne Patientin erreicht einen fraglichen Nutzen, wenn die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen von 0,42 % auf 0,02 % sinkt.

Andere Untersuchungen können auf Grund ihrer Likelihood ratios zwischen 0,3 und 3,0 als ineffektiv abgelehnt werden. Dazu zählen zum Beispiel die Röntgen – Thoraxaufnahme der Lunge (LR+ 2,0; LR- 0,2) oder die Nierensonographie (LR+ 3,0). Wenn sich durch ein metastasenverdächtiges Röntgenbild der Lunge die Wahrscheinlichkeit von 0,73 % auf 1,45 % steigert, muss der klinische Nutzen dieser Untersuchung angezweifelt werden.

Der Einsatz von Laborparametern, wie sie die Transaminasen oder die Tumormarker darstellen, ist zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer metastasierten Situation ebenfalls nicht geeignet. Weder für die Leberenzyme noch für die Tumormarker können sich für die Klinik bedeutsame signifikante Unterschiede zwischen nicht metastasiertem und metastasiertem Erkrankungsstadium nachweisen lassen.

Somit bleibt als Fazit der vorliegenden Arbeit, dass einzelne bildgebende, diagnostische Verfahren einen gewissen Zugewinn an Informationen erbringen. Dieser Informationsgewinn

ist aber im Falle des Metastasenausschlusses bei operablen Tumoren der Zervix uteri oder des Endometrium uteri und damit besonders der Frühstadien dieser Karzinome ohne jeglichen klinischen Nutzen. In den höheren Stadien III und IV sollte der Fernmetastasenausschluss nach individueller Indikationsstellung und zusätzlichen Filae suspekten Befunden erfolgen. Ein uneingeschränkter, routinemäßiger Einsatz diagnostischer Verfahren zum Fernmetastasenausschluss ist in keinem Stadium bei Frauen mit Zervix- oder Endometriumkarzinom zu empfehlen.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Aalders JG, Abeleer V, Kolstad P:  
Stage IV endometrial carcinoma: a clinical and histopathological study of 83 patients.  
Gynecol Oncol 17 (1984) 75-84
- 2 Abeler VM, Kjorstad KE:  
Endometrial adenocarcinoma in Norway.  
Cancer 67 (1991) 3093-3103
- 3 Alderson PO, Adams DF, McNeil BJ, Sanders R, Siegelman SS, Finberg HJ, Hessel SJ, Abrams HL:  
Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison.  
Radiology 149 (1983) 225-230
- 4 Angehrn FG, Schmid P, Pescia R, Horica CA, Koelz HR, Herz R, Cueni B, Schmid M, Akovbiantz A, Heinzl A, Landolt M, Haemmerli UP, Blum AL:  
Liver metastases: diagnostic value of blood tests, scintiscanning, and laparoscopy  
Dtsch Med Wochenschr 101 (1976) 1047-1055
- 5 Anonymous  
Jahresbericht Krebsregister Saarland (1996/1997):  
Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland.  
In: Epidemiologisches Krebsregister Saarland, Ministerium für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales (2000)
- 6 Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg):  
Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends.  
Statistisches Landesamt Saarland, Saarbrücken (1997)
- 7 Aronson SM:  
Metastatic neoplasms of the brain: their frequency in relation to age.  
Cancer 17 (1964) 558-563
- 8 Assikis VJ, Jordan VC:  
Tamoxifen and endometrial cancer: from experiment to patient.  
Rec Res Cancer Res 140 (1996) 61-71
- 9 Averette HE, Nguyen HN, Donata DM, Penalver MA, Sevin BU, Estape R, Little WA:  
Radical hysterectomy for invasive cervical cancer.  
Cancer 71 (1993) 1422-1437

- 10 Ayhan A, Tuncer ZS:  
Radical hysterectomy with lymphadenectomy for treatment of early stage cervical cancer: clinical experience of 278 cases.  
J Surg Oncol 47 (1991) 175-177
- 11 Bae SN, Namkoong SE, Jung JK, Kim CJ, Park JS, Kim JW, Lee JM, Kim SJ:  
Prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in squamous cell carcinoma of the uterine cervix.  
Gynecol Oncol 64 (1997) 418-424
12. Ballon S:  
Pulmonary metastases of endometrial carcinoma.  
In: Weiss L, Gilbert HA, Posner JB (Eds.) Pulmonary metastasis.  
Martinus Nijhoff, Dordrecht 1978 182-191
- 13 Bast RC jr, Klug TL, ST John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR jr., Knapp RC:  
A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer.  
N Engl J Med 309 (1983) 883-887
- 14 Bastert G, Grischke EM:  
Chemotherapie des Endometriumkarzinoms.  
Der Onkologe 5 (1999) 422-426
- 15 Beral V:  
Prevention of cancers of the female genital tract.  
In: The Biology of Gynecological Cancer. Eds.: Leake R, Gore W, Ward H  
RCOG London 1995
- 16 Bergstrom R, Sparen P, Adami HO:  
Trends in cancer of the cervix uteri in Sweden following cytological screening.  
Br J Cancer 81 (1999) 159-166
- 17 Berman CG, Clark RA:  
Diagnostic imaging in Cancer.  
Cancer Diagnosis and Treatment 19 (1992) 677-713
- 18 Beynon DW, Lopes A, Robertson G, Daras V, Monaghan JM:  
Squamous cell carcinoma antigen: pretreatment levels as an indicator of advanced or metastatic disease.  
Int J Gynecol Cancer 4 (1994) 206-210



- 19 Bohme M, Baumann D, Donat H, Lenz E, Roder K:  
Rare type of metastases in progressive cervix carcinoma.  
Zentralbl Gynakol 112 (1990) 1357-1362
- 20 Bokhman JV:  
Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.  
Gynecol Oncol 15 (1983) 10-17
- 21 Borrás G, Molina R, Xercavins J, Ballesta A, Iglesias J:  
Tumor antigens CA 19.9, CA 125 and CEA in carcinoma of the uterine cervix.  
Gynecol Oncol 57 (1995) 205-211
- 22 Bouros D, Papadakis K, Siafakas N, Fuller AF jr.:  
Patterns of pulmonary metastasis from uterine cancer.  
Oncology 53 (1996) 360-363
- 23 Bouros D, Papadakis K, Siafakas N, Fuller AF jr.:  
Natural history of patients with pulmonary metastases from uterine cancer.  
Cancer 78 (1996) 441-447
- 24 Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K:  
Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (international Federation of gynecology  
and Obstetrics Stage IA).  
Cancer 67 (1991) 1037-1045
- 25 Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K:  
Operative Radikalität bei gynäkologischen Karzinomen.  
Gynäkol Rundsch 30 (1990) 206-213
- 26 Burghardt E, Winter R, Tamussino K, Pickel H, Lahousen M, Haas J, Girardi F, Ebner  
F, Hackl A, Pfister H:  
Diagnosis and surgical treatment of cervical cancer.  
Crit Rev Oncol Hematol 17 (1994) 181-231
- 27 Busch M, Rath W, Schaffer M, Corti L, Kuhn W, Dühmke E:  
Results of postoperative radiotherapy of cervix carcinoma after radical versus non  
radical hysterectomy.  
L Radiologia Medica 93 (1997) 110-114
- 28 Casper W, Wiesner G, Bergmann KE (Hrsg.)KE:  
Mortalität und Todesursachen in Deutschland.  
Robert Koch-Institut (1995)

- 29 Cha C, Lee FT Jr, Rikkers LF, Niederhuber JE, Nguyen BT, Mahvi DM:  
Rationale for the combination of cryoablation with surgical resection of hepatic tumors.  
*J Gastrointest Surg* 5 (2001) 206-213
- 30 Challogalla JD, Smith R, Mitnick R, Braining D, Wadler S:  
Carcinoma of the uterine cervix metastatic to behind the zygomatic arch: a case report.  
*Am J Otolaryngol* 20 (1999) 195-197
- 31 Chan DW, Beveridge RA, Bhargava A, Wilcox PM:  
Breast cancer marker DA 549.  
*Am J Clin Pathol* 101 (1994) 465-470
- 32 Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH, Tseng CJ, Tsai CS,  
Chang JT, Lin CT, Chang HH, Chao PJ, Ng KK, Tang SG, Soong YK:  
Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin and radical  
hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer.  
*J Clin Oncol* 18 (2000) 1740-1747
- 33 Chatani M, Mose T, Masaki N, Inoue T:  
Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic  
factors and complications.  
*Strahlenther Onkol* 174 (1998) 504-509
- 34 Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, Ambrosini G, Farina M, Capobianco G, Ambrosini A:  
The value of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma.  
*Eur J Gynaecol Oncol* 20 (1999) 315-317
- 35 Chi DS, Fong Y, Venkatraman ES, Barakat RR:  
Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas.  
*Gynecol Oncol* 66 (1997) 45-51
- 36 Christopherson W:  
The significance of pathologic findings in endometrial cancer.  
*Clin Obstet Gynecol* 13 (1986) 673-681
- 37 Chu F:  
The Memorial hospital experience.  
In: Brain metastases Eds.: Weiss L, Gilbert HA, Posner JB  
Martinus Nijhoff Dordrecht 1980 265

- 38 Cohen CJ, Rahaman J:  
Endometrial cancer. Management of high risk and recurrence including the tamoxifen controversy.  
Cancer 76 (1995) 2044-2052
- 39 Colombo N, Landoni F, Pellegrino A, Parma G, Maneo A, Zametta G, Bocciolone L:  
Phase II study of cisplatin, ifosfamide and paclitaxel (CIP) as neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical carcinoma (LACC).  
Proc Am Soc Clin Oncol 16 (1997) 367a
- 40 Colombo N, Landoni F, Pellegrino A:  
A randomized trial of adjuvant progestogen in early endometrial cancer.  
Cancer 64 (1989) 1011-1016
- 41 Cooper MJ, Mackie CR, Skinner DB, Moossa AR:  
A reappraisal of the value of carcinoembryonic antigen in the management of patients with various neoplasmas.  
Br J Surg 66 (1979) 120-123
- 42 Cooper JK, Wong FL, Swenerton KD:  
Endometrial adenocarcinoma presenting as an isolated calcaneal metastasis. A rare entity with good prognosis.  
Cancer 73 (1994) 2779-2781
- 43 Covens A, Thomas G, Shaw P, Ackerman I, Osborne R, Lukka H, Carey M, Franssen E, Roche K.:  
A phase II study of leuprorelide in advanced / recurrent endometrial cancer.  
Gynecol Oncol 64 (1997) 126-129
- 44 Creasman W, Boronow R, Morrow P, DiSaia P, Blessing J:  
Adenocarcinoma of Endometrium: Its Metastatic Lymph Node Potential. A Preliminary Report.  
Gynecol Oncol 4 (1976) 239-243
- 45 Creasman W, Morrow P, Bundy B, Homesley H, Graham J, Heller P:  
Surgical Pathological Spread Patterns of Endometrial Cancer. A Gynecologic Oncology Group Study.  
Cancer 60 (1987) 2035-2041
- 46 Crasman WT:  
Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer.  
Cancer 71 (1993) 1467-1470

- 47 Crippa F, Bombardieri E, Seregini E, Castellani MR, Gasparini M, Maffioli L, Pizzichetta M, Buraggi GL:  
Single determination of CA 15,3 and bone scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases of breast cancer.  
J Nucl Biol Med 36 (1992) 52-55
- 48 Crombach G, Würz H, Herrmann F:  
Bedeutung des SCC - Antigens in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des Zervixkarzinoms.  
Dtsch Med Wschr 114 (1989) 700-705
- 49 Crombach G, Zippel HH, Würz H:  
Erfahrungen mit CA 125, einem Tumormarker für maligne epitheliale Ovarialtumoren.  
Geburtsh Frauenheilk 45 (1985) 205-212
- 50 Dalla Palma L, Pozzi Mucelli RS, Zuiani C:  
Ultrasonography and computerized tomography in the diagnosis of renal metastasis.  
Radiol Med (Torino) 82 (1991) 95-100
- 51 Dallenbach-Hellweg G, Lang-Averous G, Hahn U:  
The value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of endometrial carcinomas.  
APMISC (Suppl) 23 (1991) 91
- 52 Danielson KS, Sheedy PF 2nd, Stephens DH, Hattery RR, LaRusso NF:  
Computed tomography and peritoneoscopy for detection of liver metastases: review of Mayo Clinic experience.  
J Comput Assist Tomogr 7 (1983) 230-234
- 53 de Bruijn HW, duk JM, van der Zee AG, Pras E, Willemse PH, Boonstra H, Hollema H, Mourits MJ, de Vries EG, Aalders JG:  
The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix.  
Tumour Biol 19 (1998) 505-516
- 54 De Porre PM, Subandono Tjokrowardaja AJ:  
Brain metastases of endometrial carcinoma: Case report and review of literature.  
Strahlenther Onkol 168 (1992) 100-101
- 55 De Vriese G, Bonte J:  
Possible role of goserelin, an LHRH agonist in the treatment of gynecological cancers.  
Eur J Gynaecol Oncol 14 (1993) 187-191

- 56 DeEulis TG, Markoe AM, Sedlacek TV, Brady LW:  
The influence of hematogenous and serosal metastases on advanced (FIGO IIA-IVB) squamous cell carcinoma of the cervix.  
Am J Clin Oncol 10 (1987) 10-20
- 57 Dekker HM, van der Jagt EJ, van Leeuwen JT, van der Werf GT, Hunink MG:  
Role of abdominal sonography in excluding abdominal malignancy in the initial workup of patients with abdominal complaints.  
AJR Am J Roentgenol 177 (2001) 47-51
- 58 Delgado G:  
Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk.  
Gynecol Oncol 68 (1998) 219
- 59 Demers LM, Harvey HA, Glenn JD:  
CA 549 a new tumor marker for patients with advanced breast cancer.  
J Clin Lab Anal 2 (1988) 168-173
- 60 DePalo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E:  
Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomized multicentre study.  
Eur J Cancer 29A (1971) 1133-1140
- 61 Deppe G, Jacobs AJ, Bruckner H, Cohen CJ:  
Chemotherapy of advanced and recurrent endometrial carcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil and megestrol acetate.  
Am J Obstet Gynecol 140 (1981) 313-316
- 62 Deutsche Krankenhausgesellschaft:  
DKG-NT Band I: Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft.  
27. Auflage Kohlhammer Verlag Stuttgart 2001
- 63 Devine PL, McGuckin MA, Ramm LE, Harada H, Ward BG:  
The use of mucin-specific monoclonal antibodies and lectins in the detection of tumor-associated serum markers in gynecological cancer.  
Cancer Biochem Biophys 13 (1993) 221-238
- 64 DiSaia PJ, Williams CT:  
Management of endometrial adenocarcinoma stage I with surgical staging followed by tailored adjuvant radiation therapy.  
Clin Obstet Gynecol 13 (1986) 163-166

- 65 Duk JM, Aalder JG, Fleuren GJ, de Bruijn HWA:  
CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma.  
Amer J Obstet Gynecol 155 (1986) 1097-1102
- 66 Duk JM, De Bruijn HWA, Groenier KH, Fleuren GJ, Aalders JG:  
Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum  
CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in  
relation to clinical and histopathologic tumor characteristics.  
Cancer 65 (1990) 1830-1837
- 67 Duk JM, Groenier KH, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, van der Zee AG,  
Aalders JG:  
Pretreatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic  
factor in early-stage cervical carcinoma.  
J Clin Oncol 14 (1996) 111-118
- 68 Dunst J, Hänsgen G:  
Radio- und Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom.  
Der Onkologe 7 (2001) 854-863
- 69 Emons G, Meden H, Osmers R:  
Hormontherapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen.  
Der Onkologe 5 (1999) 417-421
- 70 Emons G, Schulz KD:  
Ätiologie des Endometriumkarzinom.  
In: Römer T, Mueck AO, (Hrsg) Endometrium und Hormonsubstitution.  
Thieme, Stuttgart New York, (1998) 47-54
- 71 Emons G, Schulz KD:  
New developments in the hormonal treatment of endometrial and ovarian cancer  
In: Jonat W, Kaufmann M, Munk K (Eds.) Hormonedependent tumors. Basic research  
and clinical studies  
Karger, Basel (1995) 277-298
- 72 Fagan TJ:  
Nomogram for Bayes' s Theorem (Letter).  
NEJM (1975) 257
- 73 Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA:  
Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 24 (1992) 197-204

- 74 Fan FM, Leung SW, Changchien CC, Wang CJ, Chen HJ, Sun LM, Hsu HC:  
Distant metastasis after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: the patterns and results.  
Changcheng Yi Xue Za Zhi 18 (1995) 347-352
- 75 Ferlay J, Parkin DM, Pisani P:  
GLOBOCAN 1: Cancer Incidence and Mortality Worldwide.  
In: Lyon, International Agency for Research on Cancer  
Lyon IARC press edn (1998)
- 76 FIGO:  
24. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer (2001)
- 77 Filella X, Molina R; Jo J:  
Tumor associated glycoprotein - 72 (TAG - 72) levels in patients with non-malignant and malignant disease.  
Bull Cancer 79 (1992) 271-277
- 78 Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH:  
Klinische Epidemiologie; Grundlagen und Anwendung.  
Ullstein Medical, Berlin Wiesbaden 1999
- 79 Frigerio L, Mariani A, Gandini L, Origoni M, Galli L, Rabaiotti E, Aletti G, Ferrari A:  
Prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy.  
Int Surg 83 (1998) 265-270
- 80 Fuith LC, Daxenbichler G, Dapunt O:  
CA 125 in the serum and tissue of patients with gynecological disease.  
Arch Gynecol Obstet 241 (1987) 157-164
- 81 Fuller AF Jr., Scannell JG, Wilkins EW Jr.:  
pulmonary resection for metastases from gynecologic cancers: massachusetts General hospital experience 1943-1982.  
Gynecol Oncol 22 (1985) 174-180
- 82 Gaarenstroom KN, Kenter GG; Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, Trimbos JB:  
Can initial serum Cyfra 21-1, SCC antigen and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis?  
Gynecol Oncol 77 (2000) 164-170

- 83 Gallagher CJ, Oliver RT, Oram DH, Fowler CG, Blake PR, Mantell BS, Slevin ML, Hope-Stone HF:  
A new treatment for endometrial cancer with gonadotropin releasing hormone analogue  
Br J Obstet Gynecol 98 (1991) 1037-1041
- 84 Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR), 2001
- 85 Girardi F, Burghardt E, Pickel H:  
Small FIGO stage IB cervical cancer.  
Gynecol Oncol 55 (1994) 427-432
- 86 Girardi F, Petru E, Heydarfadai M, Haas J, Winter R:  
Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer.  
Gynecol Oncol 49 (1993) 177-180
- 87 Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF:  
Endometrial cancer in premenopausal women, 45 years and younger.  
Obstet. and Gynecol 85 (1995) 504-508
- 88 Gocze PM, Vahrson HW, Freeman DA:  
Serum levels of squamous cell carcinoma antigen and ovarian carcinoma antigen (CA 125) in patients with benign and malignant diseases of the uterine cervix.  
Oncology 51 (1994) 430-434
- 89 Goff PA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, Greer BE:  
Uterine papillary-serous carcinoma: patterns of metastatic spread.  
Gynecol Oncol. 54 (1994) 264-268
- 90 Gretz HF3rd, Economos K, Husain A, Lesser M, Kaplan E, Caputo TA, ReynoldsRK, Johnston CM, Pearl ML, Roberts JA:  
The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma.  
Gynecol Oncol 61 (1996) 409-415
- 91 Grimard L, Genest P, Girard A, Gerig L, Prefontaine M, Drouin P, Nair RC, Stats M:  
Prognostic significance of endometrial extension in carcinoma of the cervix.  
Gynecol Oncol 31 (1988) 301-309
- 92 Grumbrecht C, Tager F:  
Calcaneal metastasis in cervix carcinoma.  
Zentralbl Gynakol 94 (1972) 702-703



- 93 Guadagni F, Roselli M, Cosinmelli M, Ferroni P:  
CA 72-4 serum marker - a new tool in the management of carcinoma patients.  
Cancer Invest 13 (1995) 227-238
- 94 Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, Vandevoorde JP, Miller ON, Hines LR, Burns JJ:  
Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and  
management of cancer.  
Hum Pathol. 5 (1974) 139-147
- 95 Hareyama H, Sakuragi N, Makinoda S, Fujimoto S:  
Serum and tissue measurements of CA72-4 in patients with endometrial carcinoma.  
J Clin Pathol 49 (1996) 967-970
- 96 Heilmann V, Kreienberg R:  
Therapie der fortgeschrittenen Stadien des invasiven Zervixkarzinoms.  
Der Onkologe 7 (2001) 864-874
- 97 Helle M, Helin H, Ashorn P, Putkinen EL, Krohn K, Wahlstrom T:  
The expression of CEA, CA 19-9 and HMFG antigens in ovarian clear-cell and  
endometrioid carcinomas.  
Pathol Res Pract 188 (1992) 74-77
- 98 Heller L, Kaser O:  
Über Todesursachen beim Kollumkarzinom.  
Geburtshilfe Frauenheilkd 26 (1966) 155-164
- 99 Hirai H:  
A collaborative clinical study of carcinoembryonic antigen in Japan.  
Cancer Res 37 (1977) 2267-2274
- 100 Holzel D, Thieme C:  
Skeletal scintigraphy in the follow-up of breast cancer. Statistical and epidemiological  
viewpoints.  
Dtsch Med Wochenschr 111 (1986) 1191-1199
- 101 Homesley HD:  
Management of endometrial cancer.  
Am J Obstet Gynecol 174 (1996) 529-534

- 102 Hong JH, Tsai CS, Chang JT, Wang CC, Lai CH, Lee SP, Tseng CJ, Chang TC, Tang SG:  
The prognostic significance of pre- and posttreatment SCC levels in patients with squamous cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 41 (1998) 823-830
- 103 Hsieh CH, Chang Chien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chan SY:  
Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer?  
Gynecol Oncol 2002 86 28-33
- 104 Huguier M, Lacaine F:  
Hepatic metastases in gastrointestinal cancer : diagnostic value of biochemical investigations.  
Arch Surg 116 (1981) 399-401
- 105 Ikenberg H, Teufel G, Schmitt B, Kommos F, Stanimirovic B, Pfliederer A:  
Human papillomavirus DNA in distant metastases of cervical cancer.  
Gynecol Oncol 48 (1993) 56-60
- 106 Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, Nakano H:  
Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix.  
Gynecol Oncol 48 (1993) 349-354
- 107 Imachi M, Tsukamoto N, Matsuyama T, Nakano H:  
Pulmonary metastasis from carcinoma of the uterine cervix.  
Gynecol Oncol 33 (1989) 189-192
- 108 Irwin C, Lewin W, Fyles A, Pintilie M, Manchul L, Kirkbride P:  
The Role of Adjuvant Radiotherapy in Carcinoma of the Endometrium - Results in 550 Patients with Pathologic Stage I Disease.  
Gynecol Oncol 70 (1998) 247-254
- 109 Jaeschke R, Gordon H, Guyatt MD; David L, Sackett MD:  
Users' Guides to the medical Literature: III How to use an article about a diagnostic Test  
A: Are the results of the study valid?  
JAMA 271 (1994) 389-391
- 110 Jaeschke R, Gordon H, Guyatt MD; David L, Sackett MD:  
Users' Guides to the medical Literature: III How to use an article about a diagnostic Test  
B: What are the results and will they help me in caring for my patients?  
JAMA 271 (1994) 703-707

- 111 Jakobsen A, Bichel P, Ahrons S, Nyland M, Knudsen J:  
Is radical hysterectomy always necessary in early cervical cancer?  
*Gynecol Oncol* 39 (1990) 80-81
- 112 Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Chmiel Js, Fremgen AM, Clive RE, Zuber-  
Ocwieja KE, Winchester DP:  
Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and  
1990.  
*Cancer* 76 (10 Suppl) (1995) 1934-1947
- 113 Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD:  
Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: effect on survival in surgically  
staged patients.  
*Gynecol Oncol* 50 (1993) 281-286
- 114 Kaesemann H, Caffier H, Hoffmann FJ, Crombach G:  
Monoklonale Antikörper in Diagnostik und Verlaufskontrolle des Ovarialkarzinoms CA  
125 als Tumormarker.  
*Klin Wschr* 64 (1986) 781-785
- 115 Kainz C, Zeisler H, Kohlberger P, Gitsch G, Heinzl H, Breitenecker G, Reinhaller A:  
Prognostic value of cytokeratins and carcinoembryonic antigen expression in primary  
surgically treated cervical cancer.  
*Anticancer Res* 14 (1994) 667-671
- 116 Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE:  
Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable  
analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9 (1983) 445-455
- 117 Kato H, de Bruijn HWA:  
Tumor markers in the management of squamous cell carcinoma of the cervix and  
vagina.  
Princeton: Excerpt Medica 1987
- 118 Katsarkas A, Seemayer TA:  
Bilateral temporal bone metastases of a uterine cervix carcinoma (Case report).  
*J Otolaryngol* 5 (1976) 315-318

- 119 Keys HM, Bundy BN; Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D:  
Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma.  
N Engl J Med 15 (1999) 1154-1161
- 120 Kim SH, Choi BI, Lee HP, Kang SB, Choi YM, Han MC, Kim CW:  
Uterine cervical Carcinoma: Comparison of CT and MR findings.  
Radiol 175 (1990) 45-51
- 121 Kimming, R Kürzl, R:  
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
Tumorzentrum München 1998
- 122 Kimming, R Kürzl, R:  
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.  
Tumorzentrum München 2000
- 123 Kigston M, Ali MA, Lewall D:  
Hepatic tumors in Saudi Arabia. A practical approach to diagnosis.  
Cancer 55 (1985) 1579-1585
- 124 Kjaer SK, Brinton LA:  
Adenocarcinomas of the uterine cervix: the epidemiology of an increasing problem.  
Epidemiol Rev 15 (1993) 486-498
- 125 Klapdor R, Klapdor U, Bahlo M, Dallek M:  
CA-124 bei Karzinomen des Verdauungstraktes.  
Dtsch Med Wschr 109 (1984) 1949-1954
- 126 Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, Knapp RC, Zurawski VR Jr.:  
Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas.  
Cancer Res 44 (1984) 1048-1053
- 127 Knocke TH, Kucera H, Weidinger B, Höller H, Pötter R:  
Primary treatment of endometrial carcinoma with high dose rate brachytherapy: results of 12 years of experience with 280 patients.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 (1997) 359-368
- 128 Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H:  
The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma.  
J Urol 166 (2001) 2126-2128

- 129 Köhler G, Weise J, Breitsprecher R, Nehmzow M, Schwesinger G:  
Neoadjuvant Chemotherapy and Brachytherapy - a New Perspective in the Therapy of  
Advanced Cervical Carcinoma.  
Onkologie 21(Suppl 2) (1998) 19-22
- 130 Kolben M, Höß, C:  
Operative Behandlung des Zervixkarzinoms.  
In: Tumorzentrum München (Hrsg.) Zervixkarzinom, Empfehlungen zur Diagnostik,  
Therapie und Nachsorge  
Tumorzentrum München (1998) 41-46
- 131 Koper NP, Massuger LF, Thomas CM, Kiemeney LA, Verbeek AL:  
Serum CA 125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require  
lymphadenectomy.  
Anticancer Res 18 (1998) 1897-1902
- 132 Kratochwil A, Tatra G:  
Das Zervixkarzinom im Endstadium.  
Wien-Med-Wochenschr. 120 (1970) 167-170
- 133 Kreienberg R:  
Allgemeine und spezielle Laborparameter im Rahmen der Tumornachsorge bei  
gynäkologischen Malignomen und beim Mammakarzinom.  
Gynäkologie 22 (1989) 55-62
- 134 Kucera H, Vavra N:  
Ein Risiko-Score für das operierte Endometriumkarzinom und seine Bedeutung für die  
adjuvante Strahlentherapie.  
GebFra 51 (1991) 798-805
135. Kuhns, Thornbury, Fryback:  
Decision making in imaging.  
Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago 1989
- 136 Kumar R, Gupta R, Khullr S, Padhy AK, Julka PK, Malhotra A:  
Bone scanning for bone metastasis in carcinoma cervix.  
J Assoc Physicians India 48 (2000) 808-810
- 137 Lam CP, Yuan CC, Jeng FS, Tsai LC, Yeh SH, Ng HT:  
Evaluation of carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and squamous cell  
carcinoma antigen in the detection of cervical cancers.  
Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 50 (1992) 7-13

- 138 Lamerz R:  
Tumormarker.  
Dtsch Med Wochenschr 109 (1984) 1219-1220
- 139 Lampe B, Kürzl R, Kindermann G:  
Das serös-papilläre Adenokarzinom des Endometriums.  
Geburtsh Frauenheilk 51 (1991) 45-50
- 140 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C:  
Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer.  
Lancet 350 (1997) 535-540
- 141 Larson DM, Johnson KK:  
Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium.  
Gynecol Oncol 51 (1993) 345-348
- 142 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):  
[http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II\\_gynae.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_gynae.htm)  
Frauenarzt 41 (2000) 1023-1027 (Endometriumkarzinom)  
Frauenarzt 41 (2000) (Zervixkarzinom)
- 143 Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GF, Soper JT:  
High dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study.  
J Clin Oncol 14 (1996) 357-361
- 144 Lewis GC, Slack NH, Mortel R, Brass I:  
Adjuvant progestagen therapy in the definitive treatment of endometrial cancer.  
Gynecol Oncol 2 (1974) 368-376
- 145 Lin H, ChangChien CC, Huang EY, Tseng CW, Eng HL, Huang CC:  
The role of pretreatment squamous cell carcinoma antigen in predicting nodal metastasis in early stage cervical cancer.  
Acta Obstet Gynecol Scand 79 (2000) 140-144
- 146 Liu S, Semenciw R, Mao Y:  
Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women.  
CMAJ 164 (2001) 1151-1152

- 147 Lo SS, Khoo US, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY:  
Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer.  
Cancer Detect Prev 23 (1999) 397-400
- 148 Lorente JA, Morote J, Raventos C, Enbaco G, Valenzuela H:  
Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the  
diagnosis of bone metastasis in prostate cancer.  
J Urol 155 (1996) 1348-1351
- 149 Mac Donald RR, Thorogod J, Mason MK:  
A randomized trail of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma.  
Br J Obstet Gynecol 95 (1988) 166-174
- 150 Martin\_Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ:  
Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and  
meta-analyses of published randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod  
Biol 65 (1996) 201-207
- 151 Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L:  
CEA, MCA, CA 15-3 and CA 549 and their combinations in expressing and monitoring  
metastatic breast cancer: a prospective comparative study.  
Eur J Cancer 31A (1995) 1615-1621
- 152 Massad LS, Calvello C, Gilkey SH, Abu-Rustum NR:  
Assessing disease extent in women with bulky or clinically evident metastatic cervical  
cancer: yield of pretreatment studies.  
Gynecol Oncol 76 (2000) 383-387
- 153 Massuger LF, Koper NP, Thomas CM, Dom KE, Schijf CP:  
Improvement of clinical staging in cervical cancer with serum squamous cell carcinoma  
antigen and CA 125 determinations.  
Gynecol Oncol 64 (1997) 473-476
- 154 Matorras R, Rodriguez-Escudero FJ, Diez J, Genolla J, Cruz Fombellida J, Ruibal A:  
Monitoring endometrial adenocarcinoma with a four tumor marker combination CA  
125, squamous cell carcinoma antigen, CA 19.9 and CA 15.3.  
Acta Obstet Gynecol Scand 71 (1992) 458-464
- 155 Meier W, Eiermann W, Stieber P, Schneider A:  
Experience with SCC antigen, a new tumor marker for cervical cancer.  
Eur J Cancer Clin Oncol 25 (1989) 1555-1559

- 156 Millan JL, Fishman WH:  
Biology of human alkaline phosphatases with special reference to cancer.  
CRC Rev Clin Lab Sci 32 (1995) 1-39
- 157 Miyake S:  
The mechanism of the release of hepatic enzymes in various liver diseases: 1.  
Alterations in cytoplasmic and mitochondrial enzyme activities in serum.  
Acta Med Okayama 33 (1979) 287-304
- 158 Moley KH, Massad LS, Mutch DG:  
Pelvic inflammatory disease. Correlation of severity with CA-125 levels.  
J Reprod Med 41 (1996) 341-346
- 159 Molina R, Filella X Torres MD:  
SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases.  
Clin Chem 36 (1990) 251-254
- 160 Molkhov JM, Lacaine F, Houry S, Huguier M:  
Detection of hepatic metastasis of digestive cancers Value of enzyme assays and  
ultrasonography.  
Presse Med 16 (1989) 1370-1374
- 161 Monaghan JM:  
Sigmoidoscopy.  
In: Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G (eds) Surgical gynecologic  
oncology.  
Thieme, Stuttgart New York, (1993) 65
- 162 Moore TP, Philipps PH, Nerenstone SR, Cheson BD:  
Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and  
future directions.  
J Clin Oncol 9 (1991) 1071-1088
- 163 Moore DH, Wilson DK, Hurteaus JA, Look KY, Stehman FB, Sutton GP:  
Gynecologic cancer metastatic to the breast.  
J Am Coll Surg 187 (1998) 178-181
- 164 Muggia FM, Chia G, Reed LJ, Romney SL:  
Doxorubicin-cyclophosphamide: Effective chemotherapy for advanced endometrial  
adenocarcinoma.  
Am J Obstet Gynecol 128 (1977) 314-319



- 165 Muss HB:  
Chemotherapy of metastatic endometrial cancer.  
Semin Oncol 21 (1994) 107-113
- 166 National Institutes of Health consensus development conference:  
Consensus statement. Statement on cervical cancer  
Gynecol Oncol 66 (1997) 351-361
- 167 Ngan Hy, Cheung AN, Lauder IJ, Wong LC, Ma HK:  
Prognostic significance of serum tumour markers in carcinoma of the cervix.  
Eur J Gynaecol Oncol 17 (1996) 512-517
- 168 Paulick R, Caffier H, Kaesemann H:  
Erste Erfahrungen mit dem monoklonalen Markersystem CA 15-3 bei  
Mammakarzinompatientinnen.  
TumorDiagn Therapie 7 (1986) 85-87
- 169 Penn R, Worthington DJ:  
Is serum Gamma-glutamyltransferase a misleading test?  
Brit Med J 286 (1983) 531-535
- 170 Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L,  
Grigsby P, Gordon W Jr, Alberts DS:  
Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation  
therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of  
the cervix.  
J Clin Oncol 18 (2000) 1606-1613
- 171 Pettersson F:  
Annual report on the results of treatment in gynecological cancer, Vol. 22: statements of  
results obtained in patients treated in 1987 to 1989 inclusive actuarial survival up to  
1993.  
Editorial Office Radium Hemmet, Stockholm 1995
- 172 Pettersson F:  
Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Vol. 20  
Editorial Office, Radiumhemmet, Stockholm (1994)
- 173 Pickel H:  
Die Konisation beim mikroinvasiven Zervixkarzinom (Stadium IA1 und IA2).  
Gynäkol Geburtsh Rundsch 34(Suppl. 1) (1994) 7-8

- 174 Piver MS:  
The value of pretherapy paraaortic lymphadenectomy for carcinoma of the cervix uteri.  
*Surg Gynecol Obstet* 145 (1977) 17-18
- 175 Piver MS, Chung WS:  
Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma.  
*Obstet Gynecol* 46 (1975) 507-510
- 176 Piver MS, Hempling RE:  
A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic radiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion of surgical stage I endometrial adenocarcinoma  
*Cancer* 66 (1990) 1133-1138
- 177 Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian Jr GD, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH:  
Effects of progestational agents in the treatment of endometrial carcinoma  
*Obstet Gynecol* 66 (1985) 106-110
- 178 Porzolt F, Richter C, Ehrenstein T, Sehoul J, Camara O, Glaubitz R, Goettler S, Hindenburg HJ, Krause U, Merholz A, Schmider A, Stenger D, Walle U, Thim A, Sellenthin C:  
Evidence-Based Medicine Essentiell für die Bewertung von Tests in der Medizin: Was ist unter „Likelihood ratio“ zu verstehen?  
Zuckerschwerdt Verlag 2001
- 179 Posner JB:  
Brain metastases: A clinician's view.  
In: Wess Gilbert HA, Posner JB: Brain metastases  
Martinus Nijhoff Dordrecht (1980) 2-29
- 180 Ratanatharathorn V, Powers WE, Stevenson N, Han I, Ahmad K, Grimm J:  
Bone metastasis from cervical cancer.  
*Cancer* 73 (1994) 2372-2379
- 181 Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, Vera A, Gutierrez E, Aguilar Y, Ott S, Medina I, Sempere P, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer DB, Fischer JJ:  
Interim analysis of a randomized trial of mitomycin c as an adjunct to radiation radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix.  
*Int J Cancer* 90 (2000) 206-223

- 182 Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S:  
Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer.  
N Engl J Med 340 (1999) 1144-1153
- 183 Rummeny EJ, Marchal G:  
Liver imaging. Clinical applications and future perspectives.  
Acta Radiol 38 (1997) 626-630
- 184 Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB:  
Evidence-Based medicine How to Practice and Teach EBM.  
Churchill Livingstone 2000
- 185 Sackett David L, Haynes RB, Tugwell P:  
Clinical Epidemiology A basic science for clinical medicine.  
1.ed., 4. print Little, Brown and Company Boston, Massachusetts 1985
- 186 Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Mancuso S:  
CA 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies.  
Gynecol Oncol 30 (1988) 265-273
- 187 Scambia G, Benedetti Panici, Foti E, Ferrandina G, Leone FP, Marciano M, Mancuso S:  
Multiple tumour marker assays in advanced cervical cancer: relationship to chemotherapy response and clinical outcome.  
Eur J Cancer 32A (1996) 259-263
- 188 Schillinger H, Traeder R, Klosa W, Pohl J:  
Detection of liver metastases in gynecologic neoplasia by sonography, scintigraphy, computerized tomography and liver enzymes.  
Onkologie 11 (1988) 216-220
- 189 Schlichter A, Schubert R, Werner W, Zermann DH, Schubert J:  
How accurate is diagnostic imaging in determination of size and multifocality of renal cell carcinoma as a prerequisite for nephron-sparing surgery?  
Urol Int 64 (2000) 192-197
- 190 Schmidt E:  
Gamma-GT-Erhöhung.  
Dtsch Med Wschr 107 (1983) 73

- 191 Schmidt, E, Schmidt FW:  
Modell Lebererkrankungen.  
In: Lang H, Rick W, Büttner H (Eds.) Validität klinisch-chemischer Befunde  
Heidelberg Springer (1979) 92
- 192 Schmidt-Matthiesen H, Bastert G:  
Gynäkologische Onkologie  
4. Auflage, Schattauer Stuttgart, New York (1993) 13-14
- 193 Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF:  
The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma.  
Gynecol Oncol 63 (1996) 34-39
- 194 Schulz KD, Emons G:  
Endometriumkarzinom  
In: Zeller WJ, Zur Hausen H (Hrsg) Onkologie: Grundlagen - Diagnostik - Therapie –  
Entwicklungen  
ecomed, Landsberg / Lech V-2.9 (1995) 1-12
- 195 Schünemann H:  
Gynäkologische Malignome : Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und  
Genitalmalignomen  
7. erw. Aufl. München ; Bern ; Wien ; New York : Zuckschwerdt 1997
- 196 Schwartz SM, Weiss NS:  
Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United  
States.  
A J Epidemiol 124 (1986) 1045-1047
- 197 Scully RE, Bonfiglio TA, KurmanRJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ:  
Histological Typing of female genital tract tumours.  
WHO: International histological classification of tumours  
2nd series Springer Berlin (1994)
- 198 Scutellari PN, Addonisio G, Righi R, Giganti M:  
Diagnostic imaging of bone metatases.  
Radiol Med (Torino) 100 (2000) 429-435
- 199 Seki M, Nakagawa K, Tsuchiya S, Matsubara T, Kinoshita I, Weng SY, Tsuchiya E:  
Surgical treatment of pulmonary metastases from uterine cervical cancer.  
J Thorac Cardiovasc Surg 104 (1992) 876-881

- 200 Selman AE, Fowler JM, Martinez-Monge R, Copeland LJ:  
Doxorubicin and / or cisplatin based chemotherapy for the treatment of endometrial carcinoma with retroperitoneal lymph node metastases.  
Int J Gynecol Cancer 8 (1998) 423-429
- 201 Sevin BU, Angioli R:  
Uterine corpus.  
In: Sevin BU, Knapstein PG, Köchli OR: Multimodality Therapy in gynecologic Oncology.  
Thieme, Stuttgart 1996
- 202 Sevin BU, Avrette HE:  
Staging laparotomy and radical hysterectomy for cancer of the cervix.  
Bailliérs Clin Obstet Gynaecol 2 (1988) 761-768
- 203 Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith MS, Lampe B:  
Microinvasive carcinoma of the cervix.  
Cancer 70 (1992) 2121-2128
- 204 Sherlock S:  
Diseases of the liver and biliary system.  
8th ed. Oxford: Blackwell, 1989
- 205 Shimizu K:  
Prognostic evaluation of endometrial carcinoma by DNA content and histologic factor.  
Nippon-Sanka-Fujinka-Gakkai-Zasshi 47 (1995) 413-418
- 206 Shimokawa Y, Okuda K, Kubo Y, Kaneko A, Arishima T, Nagata E, Hashimoto M, Sawa Y, Nagasaki Y, Kojiro M, Sakamoto K, Nakashim T:  
Serum glutamic oxalacetic transaminase/glutamic pyruvic transaminase ratios in hepatocellular carcinoma.  
Cancer 40 (1977) 319-324
- 207 Shiromizu K, Kasamatsu T, Takahashi M, Kikuchi A, Yoshinari T, Matsuzawa M:  
A clinicopathological study of postoperative pulmonary metastasis of uterine cervical carcinomas.  
J Obstet Gynecol Res 25 (1999) 245-249

- 208 Sigurdsson K, Sigurdardottir B, Steinsson S, Benediktsdottir K, Sigurvinnsson T, Sigvaldason H:  
Survival and prognostic factors of endometrial cancer patients in Iceland 1964-1985:  
can attendance at population-based Pap-smear creening affect survival?  
Int J Cancer 17 79 (1998) 166-174
- 209 Silverberg SG, Kurman RJ:  
Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor  
pathology.  
Armed Forces Institute of Pathology Washington DC (1992)
- 210 Sivridis E, Buckley CH, Fox H:  
Type I and Type II estrogen and progesterone binding sites in endometrial carcinomas:  
their value in predicting survival.  
Int J Gynecol Cancer 3 (1993) 80-88
- 211 Smith EB, Dunnick NR; Nelson P, Hammond CB:  
Renal metastases of malignant gestational trophoblastic disease: the use of intravenous  
urography in staging.  
Gynecol Oncol 20 (1985) 317-324
- 212 Sonntag, O:  
Hemolysis as interference factor in clinical chemistry.  
J Clin Chem Clin Biochem 24 (1986) 127-139
- 213 Sorbe BG, Smeds AC:  
Postoperative vaginal irradiation with high dose rate afterloading technique in  
endometrial carcinoma stage I.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 (1990) 305-314
- 214 Soutter P:  
Radical surgery or radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer.  
Lancet 350 (1997) 532
- 215 Statistisches Bundesamt:  
Gesundheitsberichterstattung für Deutschland.  
Gesundheitsbericht des Bundes (1998)
- 216 Statistisches Landesamt Saarland:  
Morbidität und Mortalität an Bösartigen Neubildungen im Saarland (1998) Jahresbericht  
1994 und 1995.  
Sonderheft Nr. 191/1998

- 217 Stieber P, Fateh-Moghadam A, Knedel M:  
Squamous cell carcinoma (SCC) - Antigen in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung  
des Cervix-Karzinoms.  
GIT Lab Med 11-12 (1987) 554-558
- 218 Takeda M, Sakuragi N, Okoamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H,  
Oikawa M, Yamamoto R, Fujimoto S:  
Preoperative serum SCC, CA125 and CA 19-9 levels and lymph node status in squamous  
cell carcinoma of the uterine cervix.  
Acta Obstet Gynecol Scand 81 (2002) 451-457
- 219 Takeshima N, Hirai Y, Katase K, Yano K, Yamauchi K, Hasumi K:  
The value of squamous cell carcinoma antigen as a predictor of nodal metastasis in  
cervical cancer.  
Gynecol Oncol 68 (1998) 263-266
- 220 Tendler A, Kaufman HL, Kadisch AS:  
Increased carcinoembryonic antigen expression in cervical intraepithelial neoplasia  
grade 3 and in cervical squamous cell carcinoma.  
Hum Pathol 31 (2000) 1357-1362
- 221 Thigpen T, Blessing J, DiSaia P:  
A randomized comparison of adramycin with of without cyclophosphamide in the  
treatment of advanced or recurrent endometrial cancer.  
Proc Am Soc Clin Oncol 4 (1985) 115
- 222 Thigpen T, Blessing J, Hatch K:  
A randomized trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) 200 mg versus 1,000 mg  
daily in advanced or recurrent endometrial carcinom. A Gynecologic Oncology Group  
(GOG) Study.  
Proc Am Soc Clin Oncol 10 (1991) 185
- 223 Thigpen T, Vance RB, Khansur T :  
The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the  
endometrium and uterine cervix.  
Semin Oncol 22 (1995) 67-75

- 224 Toita T, Kakinohana Y, Shinzato S, Ogawa K, Yoshinaga M, Iraha S, Higashi M, Sakumoto K, Kanazawa K, Sawada S:  
Tumor diameter/volume and pelvic node status assessed by magnetic resonance imaging (MRI) for uterine cervical cancer treated with irradiation.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 43 (1999) 777-782
- 225 Tondini C, Hayes DF, Kufe DW:  
Circulating tumor markers in breast cancer.  
Hematol Oncol Clin North Amer 3 (1989) 653-674
- 226 Tumorregister München:  
Jahresberichte 1998/1999 des Klinisch-Epidemiologischen Krebsregisters am Tumorentrum München.  
Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- 227 Tumorzentrum München:  
Zervixkarzinom Endometriumkarzinom.  
<http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/homepage.html>
- 228 Urbanski k, Karolewski K, Kojs Z, Klimek M, Dyba T:  
Adjuvant progestogen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial.  
Eur J Gynecol Oncol 14 Suppl (1993) 98-104
- 229 Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dias XM, Parkin DM:  
International trends in the incidence of cervical cancer: I: Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas.  
Int J Cancer 75 (1998) 536-545
- 230 Wagener C:  
Diagnostic sensitivity, diagnostic specificity and predictive value of the determination of tumour markers.  
J Clin Chem Clin Biochem 22 (1984) 969-979
- 231 Wallace BH, Lott JA, Griffiths J, Kirckpatrick B:  
Isoforms of alkaline phosphatase determined by isoelectric focusing in patients with chronic liver disorders.  
Eur J Clin Chem Clin Biochem 34 (1996) 711-720



- 232 Wallwiener D, Eble M, Solomayer E:  
Organübergreifendes Debulking in Kombination mit intraoperativer Strahlentherapie (IORT) im multimodalen Therapiespektrum von Beckenrezidiven.  
GebFra 58 (1998) 19-26
- 233 Wallwiener D, Wagner U:  
Operative Therapie des Endometriumkarzinoms und seiner Präkanzerosen.  
Der Onkologe 5 (1999) 403-409
- 234 Ward BG, McGuckin MA, Ramm L, Forbes KL:  
Expression of tumour markers CA125, CASA and OSA in minimal/mild endometriosis.  
Aust N Z J Obstet Gynaecol 31 (1991) 273-275
- 235 Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr.,  
Clarke-Pearson DL, Liao SY:  
Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study.  
J Clin Oncol 17 (1999) 1339-1348
- 236 Withold W, Schulte U, Reinauer H:  
Method for determination of bone alkaline phosphatase activity: analytical performance and clinical usefulness in patients with metabolic and malignant bone disease.  
Klein Lab 41 (1995) 217-227
- 237 Woitge HW, Seibel MJ, Ziegler R:  
Comparison of total and bone-specific alkaline phosphatase in patients with nonskeletal disorders of metabolic bone diseases.  
Clin Chem 42 (1996) 1796-1804
- 238 Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT:  
Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer.  
J Clin Oncol 17 (1999) 2055-2060
- 239 Woodward, M:  
Epidemiology Study Design and Data analysis.  
Chapman & Hall/ CRC (1999)
- 240 Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Tsai LC, Juang CM, Chiu LM:  
Both TPA and SCC-Ag levels are prognostic even in high-risk stage Ib-IIa cervical carcinoma as determined by a stratification analysis.  
Eur J Gynaecol Oncol 23 (2002) 17-20

- 241 Zaino FJ, Kurman RJ:  
Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of  
adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma.  
Semin Diagn Pathol 5 (1988) 154-171
- 242 Zerhouni EA, Rutter C, Hamilton SR, Balfe DM, Megibow AJ, Francis IR, Moss AA,  
Heiken JP, Tempany CM, Aisen AM, Weinreb JC, Gatsonis C, McNeil BJ:  
CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology  
Diagnostic Oncology Group II.  
Radiology 200 (1996) 443-451
- 243 Zheng T, Holford TR; Ma Z, Chen Y, Liu W, Ward BA; Boyle P:  
The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort  
phenomenon.  
Int J Epidemiol 25 (1996) 252-258

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## Lebenslauf

Name, Vorname: Heyer, Hans  
Anschrift: Gützkower Landstraße 7e  
17489 Greifswald  
Geburtsdatum / -ort: 30.07.1972 in Blankenburg / Harz  
Staatsangehörigkeit: BRD  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: verheiratet

September 1979 – August 1987: Besuch der Allgemeinbildenden  
Polytechnischen Oberschule in Wernigerode

September 1987 – August 1991: Besuch der Erweiterten Oberschule „Gerhart  
Hauptmann“ in Wernigerode  
Abschluss: Abitur

September 1991 – September 1992: Zivildienst im Stift Bethlehem Ludwigslust  
Oktober 1992 – November 1998: Studium der Humanmedizin an der Otto-von-  
Guericke-Universität Magdeburg  
Abschluss: Staatsexamen

Dezember 1998 – Mai 2000: Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Klinik  
und Poliklinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe der Ernst-Moritz-Arndt-  
Universität Greifswald

seit Juni 2000: Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für  
Gynäkologie und Geburtshilfe der Ernst-  
Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Greifswald, Dezember 2003

Unterschrift